

TIEREXPERIMENTELLE
UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS
DER KURZWELLEN-DIATHERMIE
AUF DIE SEKUNDÄRE
FRAKTURHEILUNG DER
OSTEOTOMIERTEN RATTENTIBIA

Barbara Naumann

*Ass
München
12-25-*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554825_0045

AUS DEM INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BALNEOLOGIE UND KLIMATOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORSTAND: PROF. DR. MED. H. DREXEL

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUM EINFLUSS DER KURZWELLEN-DIATHERMIE
AUF DIE SEKUNDÄRE FRAKTURHEILUNG
DER OSTEOTOMIERTEN RATTENTIBIA

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
BARBARA NAUMANN

AUS
MAINBURG

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Schnizer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Drexel

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juli 1985

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2.	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	3
2.1	Kurzwellen-Diathermie	3
2.2	Wirkungsweise der Hochfrequenztherapie	4
2.3	Physiologische Wärmewirkungen	5
2.4	Physiologie der Frakturheilung	7
3.	MATERIAL UND METHODIK	9
3.1	Versuchstiere und Tierhaltung	9
3.2	Narkose und Operation	9
3.3	Postoperativer Verlauf	11
3.4	Verteilung der Tiere auf die einzelnen Gruppen	11
3.5	Durchführung der Kurzwellentherapie	12
3.5.1	Wahl der geeigneten Therapieform	12
3.5.2	Ermittlung der Dosis	12
3.5.3	Versuchsanordnung	13
3.5.4	Narkose und Lagerung	14
3.5.5	Therapieschema	18
4.	OBJEKTIVIERUNG DES THERAPIEERFOLGES	19
4.1	Impulsratenquotient	19
4.2	Prüfung der Zugfestigkeit	22
4.3	Biochemische Parameter	22
4.3.1	Alkalische Phosphatase	23
4.3.2	Anorganischer Phosphor	24
4.3.3	Calcium	25
4.4	Dokumentation des Frakturheilungsverlaufs	25
4.4.1	Röntgenaufnahmen	25
4.4.2	Histologie	25
4.5	Gewichtskontrolle	26

	Seite
5. ERGEBNISSE	27
5.1 Statistik	27
5.2 Impulsratenquotient	27
5.3 Prüfung der Zugfestigkeit	29
5.4 Alkalische Phosphatase	30
5.5 Anorganischer Phosphor	32
5.6 Calcium	34
5.7 Röntgenaufnahmen	35
5.8 Histologie	37
5.9 Gewichtskontrolle	39
6. DISKUSSION	41
6.1 Diskussion der Versuchsdurchführung	41
6.2 Diskussion der Versuchsauswertung	43
6.3 Diskussion der Ergebnisse	50
7. ZUSAMMENFASSUNG	59
8. LITERATURVERZEICHNIS	61

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Bereits seit dem Altertum weiß man, daß Wärmeanwendung ein wirksames Heilverfahren darstellt. Doch erst mit der Entdeckung der elektromagnetischen Wellen durch HERTZ wurden die Grundlagen für ein neues Wärmetherapieverfahren, die Hochfrequenz-Thermotherapie, geschaffen. Seit SCHLIEPHAKE 1929 in einem überzeugenden Selbstversuch die erste erfolgreiche Kurzwellenbehandlung gelang, hat die Diathermie ein breites Anwendungsfeld in der medizinischen Praxis gefunden. Man erkannte, daß sich die Hochfrequenztherapie durch eine große therapeutische Breite auszeichnet und bei sachgerechter Anwendung mit keinen nachteiligen Wirkungen zu rechnen ist.

Diathermieverfahren werden bei vielen entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates mit großem Erfolg eingesetzt. Vor allem die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gehören zu den bewährten Indikationen einer Diathermiebehandlung.

Dagegen wird die Anwendung der Hochfrequenz-Thermotherapie bei frischen Knochenverletzungen in der Literatur unterschiedlich beurteilt (5, 35, 54, 84, 90, 94, 100, 101, 105, 135). Obwohl diese Frage noch nicht ausreichend geklärt ist, sind in den letzten Jahren nur wenige Arbeiten zu diesem Thema erschienen (5, 90).

Nach neueren Untersuchungen (2, 99, 139) entscheidet neben der Ruhigstellung vor allem eine ausreichende Blutversorgung der Fragmentenden über den Verlauf der Knochenbruchheilung. Da Wärmeanwendungen im Organismus vor allem zu einer Hyperämisierung des Gewebes durch Vasodilatation führen, werden möglicherweise auch die Reparationsprozesse bei

der Frakturheilung durch regelmäßige Wärmezufuhr unterstützt und das postfrakturale Proliferationsgewebe zu einem beschleunigten Wachstum und einer schnelleren Differenzierung angeregt.

Deshalb ist es das Ziel dieser Arbeit, anhand eigener tierexperimenteller Untersuchungen den Einfluß der Kurzwellen-Diathermie auf die Frakturheilung zu überprüfen.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Kurzwellen-Diathermie

Als Kurzwellen bezeichnet man elektromagnetische Schwingungen mit Wellenlängen zwischen 100 m und 10 m entsprechend dem Frequenzbereich von 3 MHz bis 30 MHz.

Für den medizinischen Gebrauch sind aufgrund internationaler Abmachungen (Atlantic City 1947) die Frequenzen 13,56 MHz und 27,12 MHz freigegeben, wobei in den heute üblichen Geräten die Frequenz 27,12 MHz ($\lambda = 11,06$ m) verwendet wird.

Weitere Therapieverfahren im Hochfrequenzbereich, die bezüglich ihrer Eindringtiefe etwas andere Charakteristika haben, sind die Ultrahochfrequenz ($f = 434$ MHz), auch Dezimeterwelle genannt, und die Mikrowelle ($f = 2450$ MHz).

Kurzwellenströme entstehen durch rhythmische Bewegungen elektrischer Ladungen in sogenannten Schwingkreisen, die im wesentlichen aus einem Kondensator und einer Drahtspule bestehen. Die hochfrequenten elektromagnetischen Schwingungen werden von einem Generator erzeugt, wobei je nach Applikationsart bei der Kondensatorfeldmethode mehr die elektrische und bei der Spulenfeldmethode mehr die magnetische Komponente überwiegt (32).

Bei der Kondensatorfeldmethode erfolgt die Energieübertragung durch das hochfrequente elektrische Feld, das sich zwischen zwei plattenförmigen Kondensatorelektroden ausbildet. Charakteristischerweise werden dabei wasserärmere Gewebe stärker aufgeheizt als wasserreichere. So erfährt das Fettgewebe eine neunmal stärkere Erwärmung als die Muskulatur (72).

Bei der Spulenfeldmethode, die in dieser Untersuchung verwendet wurde, befindet sich der zu behandelnde Körperteil im wechselnden magnetischen Feld ("Wirbelfeld") einer von Hochfrequenzstrom durchflossenen Spulenfeldelektrode. Durch dieses Magnetfeld werden im Körper zirkulär verlaufende Sekundärströme, sogenannte "Wirbelströme" induziert, die zur Erwärmung führen. Während die Gewebe mit dem besten Leitungsvermögen, Blut und Muskulatur, stark erwärmt werden, findet in Haut und Unterhautfettgewebe wegen ihrer schlechten Leitfähigkeit nur eine mäßige Temperaturerhöhung statt. Wegen der relativ geringen Tiefenwirkung eignet sich das Spulenfeld zwar gut zur Behandlung von Prozessen im Bewegungsapparat, nicht dagegen von Erkrankungen der inneren Organe (112).

2.2 Wirkungsweise der Hochfrequenztherapie

Der Wirkungsmechanismus hochfrequenter elektromagnetischer Schwingungen unterscheidet sich wesentlich von den elektrischen und chemischen Wirkungen niederfrequenter Ströme. Während diese zu Elektrolyse und Depolarisation von Nerven oder Muskelfasern, also zur Reizung des physiologischen Substrats führen (= Reizströme), basiert die Hauptwirkung der Hochfrequenz-Thermotherapie auf einer Wärmeerzeugung im Organismus (33).

Dabei erfolgt die Umsetzung der hochfrequenten elektrischen Energie in kinetische Energie unmittelbar im Gewebe. Diese direkte Tiefenwirkung unterscheidet die Hochfrequenztherapie von anderen Verfahren der Wärmeapplikation wie Heizkissen, Infrarotstrahler, Paraffinpackung oder Warmbad, die lediglich zu einer Erwärmung der Körperoberfläche führen. Ein Wärmetransport in tiefere Schich-

ten findet bei diesen Methoden überwiegend durch Leitung und Konvektion statt (37).

Die Vermutung, daß bei der Applikation hochfrequenter Energie außer der Wärmewirkung auch nicht-thermische Effekte wie die von KRASNY-ERGEN postulierte "Perlschnurbildung" am therapeutischen Geschehen beteiligt sind, konnte bislang noch nicht bestätigt werden (79).

2.3 Physiologische Wärmewirkungen

Für die richtige Indikation der Hochfrequenz-Thermotherapie sind Grundkenntnisse der physiologischen Wärmewirkungen von entscheidender Bedeutung.

Dabei stehen die Effekte einer Temperatursteigerung auf das Gefäßsystem im Vordergrund. Unter lokaler Wärmeeinwirkung kommt es durch Vasodilatation und gesteigerter Kapillarpermeabilität zu einer Verbesserung der Zirkulation und Hyperämisierung des Gewebes (112). Diese Wirkungen betreffen sowohl das arterielle als auch das venöse System, wobei sich bei der Kurzwellentherapie hauptsächlich die arteriellen Gefäßabschnitte erweitern (128).

Eine Temperaturerhöhung führt nicht nur zu einer Ernährungsbegünstigung des Gewebes infolge Vasodilatation, sondern bewirkt auch über eine Beeinflussung der Sauerstoffbindungskapazität des Hämoglobins eine leichtere Abgabe des Sauerstoffs an das Gewebe (115).

Neben den lokalen Effekten eines Temperaturanstiegs kommt es auch zu Fernwirkungen entweder durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen oder auf dem Reflexweg, etwa im

Sinne von konsensuellen Reaktionen und kuti-viszeralen Reflexen (37).

Die antiphlogistische Wirkung von Wärme bei entzündlichen Prozessen hat möglicherweise verschiedene Ursachen. So erfolgt nach einer Thermotherapie mit Kurzwellen eine vermehrte Diapedese von Leukozyten in das umliegende Gewebe (43) und eine starke Anregung der Phagozytose (68). Außerdem wird die Lymphproduktion vermehrt und damit die Resorptionsfähigkeit verbessert (133). Auch spielt der stoffwechselsteigernde Effekt einer Temperaturerhöhung, bedingt durch die Temperaturabhängigkeit biochemischer Reaktionen (van't Hoff'sches Gesetz), wahrscheinlich eine wesentliche Rolle bei der Infektabwehr.

Ein anderer wichtiger Wärmeeffekt, der häufig therapeutisch bei verschiedenen Krankheitsbildern genutzt wird, ist die Muskelrelaxation.

Durch jede Form von Wärme gelingt es, einen Hypertonus der Muskulatur zu vermindern und die Dehnbarkeit von Muskulatur und Bindegewebe, besonders der kollagenen Fasern, zu erhöhen. Man nimmt dabei an, daß die Reizschwelle der Spannungsrezeptoren in den Muskelspindeln der Skelettmuskulatur bzw. in den Gammafasern erniedrigt wird (133).

Die analgetischen Wärmeeigenschaften sucht man mit einer direkten Wirkung auf die Nerven zu erklären, wodurch es zu einer Hemmung der peripheren Schmerzleitung und Erhöhung der Schmerzschwelle kommen soll (133). Auch die bereits erwähnten durchblutungsfördernden, entzündungshemmenden und muskelrelaxierenden Wärmewirkungen tragen zur Schmerzstillung bei.

Außerdem nimmt bei Temperaturerhöhung die Viskosität von Körperflüssigkeiten ab, was vor allem bei der Behandlung

von pathologischen Gelenkprozessen Anwendung findet.

Allgemeine Wärmewirkungen wie Sedierung oder Aktivierung endokriner Organe treten mehr nach Ganzkörperhyperthermie als bei lokaler Wärmeapplikation auf (37, 102).

2.4 Physiologie der Frakturheilung

Nach einer Kontinuitätsunterbrechung von Knochengewebe kommt es durch Reparationsprozesse wieder zu einer biologischen Stabilisierung der Fraktarenden. Man unterscheidet dabei zwei verschiedene Formen, die primäre und die sekundäre Frakturheilung.

Bei der primären Frakturheilung, die bei den modernen Osteosyntheseverfahren angestrebt wird, ist eine absolute mechanische Stabilität Voraussetzung (11).

SCHENK und WILLENEGGER (111) konnten nachweisen, daß bei einer perfekten Adaptation der Fraktarenden die Heilung ausschließlich von den Osteonen ausgeht und in der Trennungslinie keine Auffüllreaktion stattfindet, also röntgenologisch keine Kallusbildung sichtbar ist.

Wird dagegen keine absolut stabile Fixierung einer Fraktur erreicht, erfolgt eine sekundäre Knochenbruchheilung. Dies ist der Fall bei Frakturheilungen ohne jegliche Behandlung, bei der konservativen Therapie durch äußere Schienung und der lockeren Markraumschienung (11). Charakteristischerweise kommt es durch die bestehende Beweglichkeit der Fragmentenden zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Knochenresorption und Ausbildung eines Narbengewebes, des Kallus. Darunter versteht man nach einer Definition von MÜLLER und PERREN (91) die Gesamtheit des bindegewebigen, knorpeligen und knöchernen Verbindungsgewe-

bes sowohl der periostalen und endostalen Manschette als auch des interfragmentären Zwischengewebes. Dies verdeutlicht, daß der Begriff "Kallus" alle geweblichen, biochemischen und biomechanischen Vorgänge, die zur ossären Vereinigung der Frakturenden führen, bezeichnet (139).

Zuerst bildet sich im Frakturspalt aus den eröffneten Blutgefäßen des Knochenmarks, des Knochens und des Weichteilmantels ein Hämatom. Nach dem Gerinnungsprozeß wird das Hämatom durch Einwachsen von Blutgefäßen und Fibroblasten organisiert (39). Es entsteht eine stark vaskularisierte Brücke aus Granulationsgewebe zwischen den beiden Frakturenden, der sogenannte bindegewebige Kallus. Anschließend folgt die knorpelige Phase der Bruchheilung, in der periostale und endostale Bindegewebszellen kartilaginöse Grundsubstanz produzieren (134). In der Folgezeit entwickeln sich Mesenchymzellen zu Osteoblasten und bilden Osteoid, die organische Grundsubstanz des Knochens. Dieses Stadium der Frakturheilung bezeichnet man als provisorischen Kallus, da erst beim erneuten Umbau durch Osteoblasten und Osteoklasten aus dem vorhandenen Faserknochen lamellärer Knochen entsteht und damit die endgültige Wiederherstellung des Knochens erreicht wird (38).

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 Versuchstiere und Tierhaltung

Als Versuchstiere dienten 160 männliche Albinoratten vom Stamm Sprague-Dawley, die bei Versuchsbeginn 4 Monate alt waren und im Durchschnitt ca. 300 g wogen. Jeweils 10 Tiere wurden unter optimalen hygienischen Bedingungen bei konstanter Raumtemperatur (ca. 22° C) in handelsüblichen Käfigen gehalten und mit Laborfutter und Wasser ad libitum ernährt.

3.2 Narkose und Operation

Zur Narkotisierung wurde den Tieren ca. 15 Minuten vor dem operativen Eingriff je eine Mischung von 6,4 mg Ketaminhydrochlorid (Ketanest^R) und 1,6 mg Xylazin (Rompun^R) intramuskulär injiziert, wodurch eine ausreichende Anästhesie mit Analgesie und Muskelrelaxation erzielt wurde.

Der chirurgische Eingriff bestand aus der Querosteotomie der rechten Tibia und anschließender Schienung der Frakturenden. Dazu wurde zuerst die Haut des rechten Unterschenkels rasiert und mit Merfen^R sorgfältig desinfiziert. Nach einer ca. 1,5 cm langen Inzision längs der Tibiakante wurden die Weichteile durchtrennt und die Tibia schonend freipräpariert. Die Querosteotomie erfolgte in Diaphysenmitte distal der Tuberositas tibiae mittels einer oszillierenden Säge, wobei der Knochen ständig mit Nebacetin^R gespült wurde, um eventuelle lokale Hitzeschäden und Infektionen zu vermeiden. Dann wurde ein speziell für diesen Versuch angefertigter Kunststoffnagel (glasverstärktes Epoxydharz der Fa. Krempel, Stuttgart, Länge 20 mm, Durchmesser 1 mm) in die Markhöhle

des proximalen Fragmentendes bis zum Anstoß am Tibiaplateau eingeführt und das distale Fragment vorsichtig auf das freie Nagelende reponiert (Abb. 1), so daß eine lockere Markraumschienung resultierte (67). Bei diesem Verfahren



Abb. 1: Operationssitus nach Osteotomie und lockerer Markraumschienung

entsteht zwar keine Rotationsstabilität, aber eine grobe Dislokation ad latus und ad axim wird vermieden und ein sekundärer Frakturheilungsverlauf gewährleistet. Eine metallische Stabilisierung der Fragmentenden z.B. mit den üblicherweise verwendeten Kirschnerdrähten eignete sich bei dieser Versuchsanordnung nicht, da Metallteile im Hochfrequenzfeld zu einer materialbedingten Induktion elektrischer Spannungen und damit zu Verbrennungen führen können (112).

Nach dem Verschluß der Weichteile und der Haut mit durchgreifenden Einzelknopfnähten wurde das Operationsgebiet mit Merfen^R nachdesinfiziert und mit einem Nobecutan^R-Sprühverband versehen.

3.3 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Verlauf erwies sich im allgemeinen als komplikationslos. Bereits am ersten Tag nach dem Eingriff belasteten die Tiere wieder das operierte Bein. Zu Störungen der Wundheilung infolge Nahtdehissenz oder Infektion des Operationsgebietes kam es nur bei vereinzelt Tieren. Diese wurden dann vom weiteren Versuch ausgeschlossen.

3.4 Verteilung der Tiere auf die einzelnen Gruppen

Die Versuchstiere wurden nach der Operation durch Ohrclips gekennzeichnet und nach dem Zufallsprinzip einer Therapie- oder einer Kontrollgruppe zugeteilt, wobei jede Gruppe aus 10 bzw. 20 Tieren bestand. Die Überprüfung des Therapieerfolges wurde in Anlehnung an die Termine von HELLERER et al. (59) für den 5., 10., 20. und 30. Tag nach Osteotomie festgesetzt. Da sich während des Versuchsverlaufs signifikante Therapieergebnisse am 10. postoperativen Tag abzeichneten,

wurden diese Resultate durch die Operation einer weiteren Therapie- und Kontrollgruppe von je 10 Tieren unter völlig identischen Bedingungen überprüft.

3.5 Durchführung der Kurzwellentherapie

3.5.1 Wahl der geeigneten Therapieform

Zur Erzeugung eines hochfrequenten Feldes wurde die Spulenfeldmethode verwendet, weil sich damit technisch am einfachsten Elektroden, die auch bei den kleinen Dimensionen des Rattenbeins brauchbar sind, konstruieren ließen. Von dem Gebrauch von Mikrowellengeräten mit Punktstrahlern, die an sich für diesen Zweck geeignet wären, wurde abgesehen, da die erforderliche Anzahl von Apparaten für die relativ lange Versuchszeit nicht zur Verfügung stand.

3.5.2 Ermittlung der Dosis

Da man von der eingestellten Dosis am Kurzwellen-Therapiegerät zunächst keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Erwärmung des durchfluteten Körperteils ziehen kann (112), wurde die geeignete Leistungsstufe in mehreren Vorversuchen durch subkutane Temperaturmessungen direkt über der Rattentibia ermittelt. Zu diesem Zweck wurden Thermosonden aus hartverlötetem Konstantan- und Manganindraht verwendet. Diese Versuche ergaben, daß eine in den Resonanzkreis fließende Hochfrequenzleistung von 20 Watt zu der gewünschten Temperaturerhöhung von 35° C Ausgangstemperatur auf 42° C führt, denn nach LEHMANN (79) besitzen Temperaturen von 40° C bis 45° C den größten therapeutischen Effekt.

3.5.3 Versuchsanordnung

In Anpassung an das zu erwärmende Volumen des Rattenbeins wurde eine speziell für diesen Zweck konstruierte Wirbelstromelektrode benützt. Die Hochfrequenzleistung (20 Watt) wurde von dem Kurzwellen-Therapiegerät "THERMO", dessen technische Daten in Tab. 1 zusammengestellt sind, über einen unsymmetrischen 50-Ohm-Ausgang geliefert.

Tab. 1: Technische Daten des Kurzwellengerätes

Gerät	"THERMO", Firma Zimmer, Neu-Ulm
Netzanschluß	220 V, 50 Hz
Betriebsfrequenz	27,12 MHz, Wellenlänge 11 m
Hochfrequenzleistung	150 Watt (max.)

Um auf dem kleinen Raum des Rattenunterschenkels die notwendige Leistungsdichte ohne zu große Streustrahlung zu erreichen, mußte ein abstimmbarer Resonanzkreis mit entsprechenden Abschirmungen konstruiert werden. Die Resonanzabstimmung und die tatsächlich zugeführte Leistung wurden mit einem Stehwellen- und Leistungsmeßgerät kontrolliert (Abb. 2).

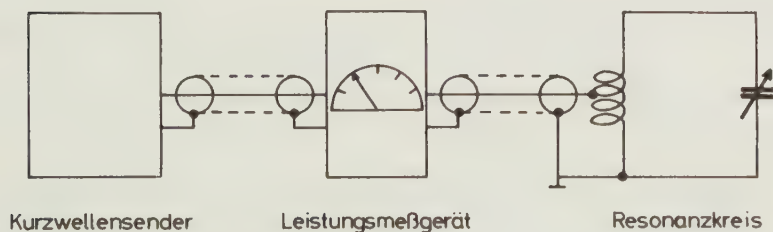


Abb. 2: Block-Schaltbild der Versuchsanordnung für die Kurzwellenapplikation am Rattenbein

Als Problem bei der Spulenfeldmethode ergibt sich, daß häufig noch zusätzlich zum Magnetfeld das elektrische Kondensatorfeld wirksam wird und sich dem Wirbelfeld überlagert (104), wodurch abschirmende Maßnahmen notwendig werden.

So wurde der hitzebeständige Spulenkörper aus Keramik innen mit einer geerdeten Aluminiumfolie versehen, um den Durchgriff des elektrischen Wechselfeldes mit Spannungsspitzen bis über 1000 Volt in den Außenraum zu verhindern. Außerdem wurde der Schwingkreis in ein abschirmendes Metallgehäuse eingebaut, dessen Oberseite aus einer nicht leitenden Pertinaxplatte und einer Styroporschicht mit Aluminiumfolie bestand (Abb. 3). Mit Hilfe der Styroporabdeckung wurde es möglich, die durch die Ofenwirkung der Spule erzeugte Strahlungs- und Konvektionswärme vom Versuchstier weitgehend abzuhalten. Die Aluminiumfolie wurde im Bereich der größten Felddichte, d.h. in dem kreisförmigen Areal über der Spule, vollständig entfernt, um hier die Entstehung von Wirbelströmen zu verhindern und das Spulenfeld ungeschwächt in den Behandlungsraum durchtreten zu lassen. Die übrige Liegefläche wurde durch die Aluminiumfolie vom elektrischen Feld abgeschirmt. Das sternförmige Schlitzfenster der Folie in diesem Bereich geringer Feldstärke diente dazu, die Bildung von Wirbelströmen zu verhindern.

3.5.4 Narkose und Lagerung

Für den Erfolg einer Kurzwellenbehandlung ist die optimale Abstimmung des Therapiegerätes von großer Bedeutung (104). Da die Versuchstiere in wachem Zustand nicht ruhig liegen bleiben und Bewegungen während der Kurzwellendurchflutung die Abstimmung verändern könnten, wurde den Tieren zur Narkotisierung vor jeder Therapieanwendung 2 ml einer 3,6 %igen Chloralhydratlösung intraperitoneal injiziert. Um gleiche

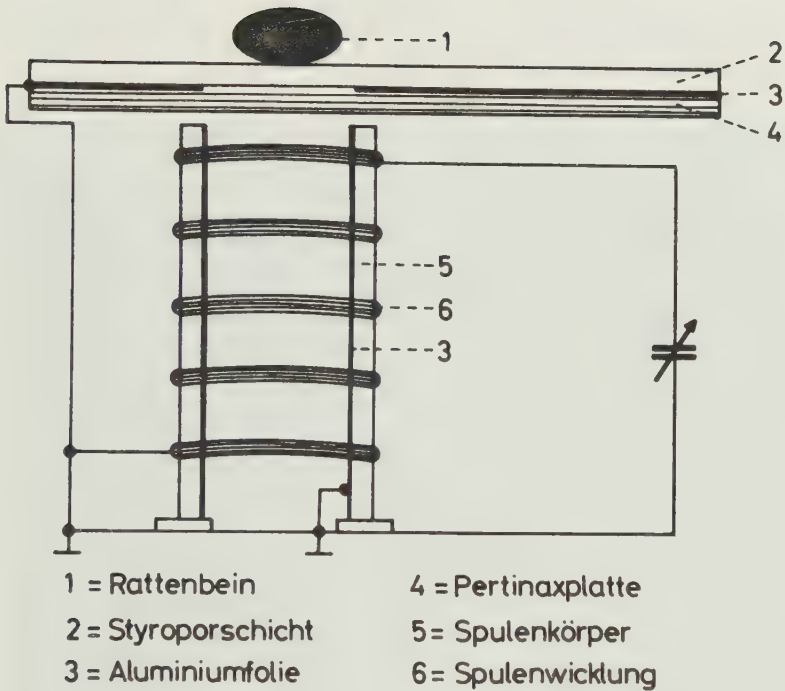


Abb. 3: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung mit Spulenfeldapplikator und Abschirmmaßnahmen

Versuchsbedingungen zu gewährleisten und einen möglichen Effekt des Chloralhydrats auf den Stoffwechsel zu equalisieren, wurden auch die Kontrolltiere mit derselben Dosis narkotisiert. Jeweils vor Therapiebeginn wurde der zu behandelnde Unterschenkel sorgfältig rasiert, um eine Energie-

absorption durch das Fell zu vermeiden (37).

Wie aus Abb. 4 ersichtlich wird, wurde die Ratte auf der Liegefläche so gelagert, daß sich die frakturierte Tibia direkt über der Spule befand.

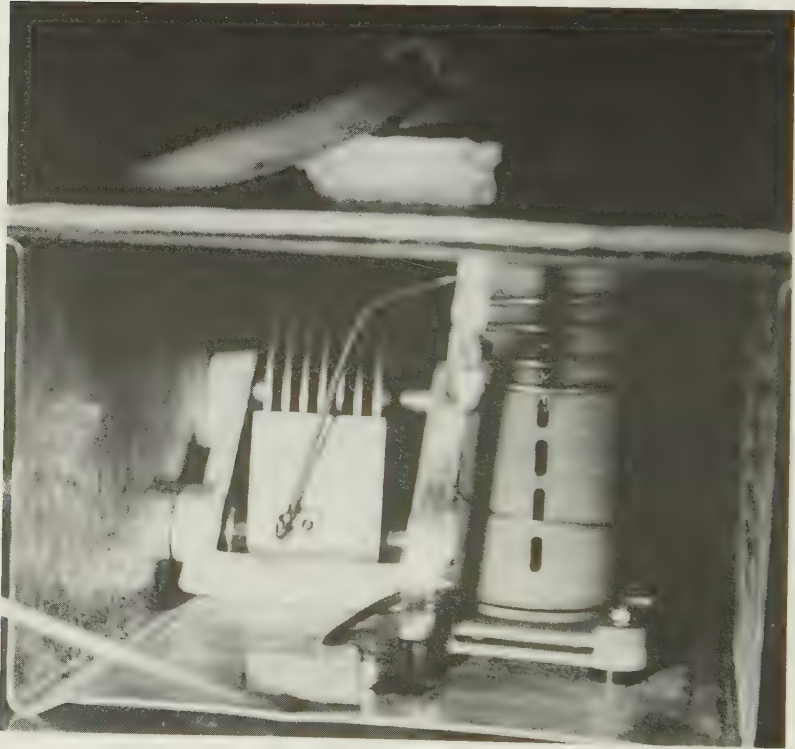


Abb. 4: Wirbelstromelektrode und Lagerung des Versuchstieres

Abb. 5 zeigt den gesamten Versuchsaufbau während einer Kurzwellenapplikation.

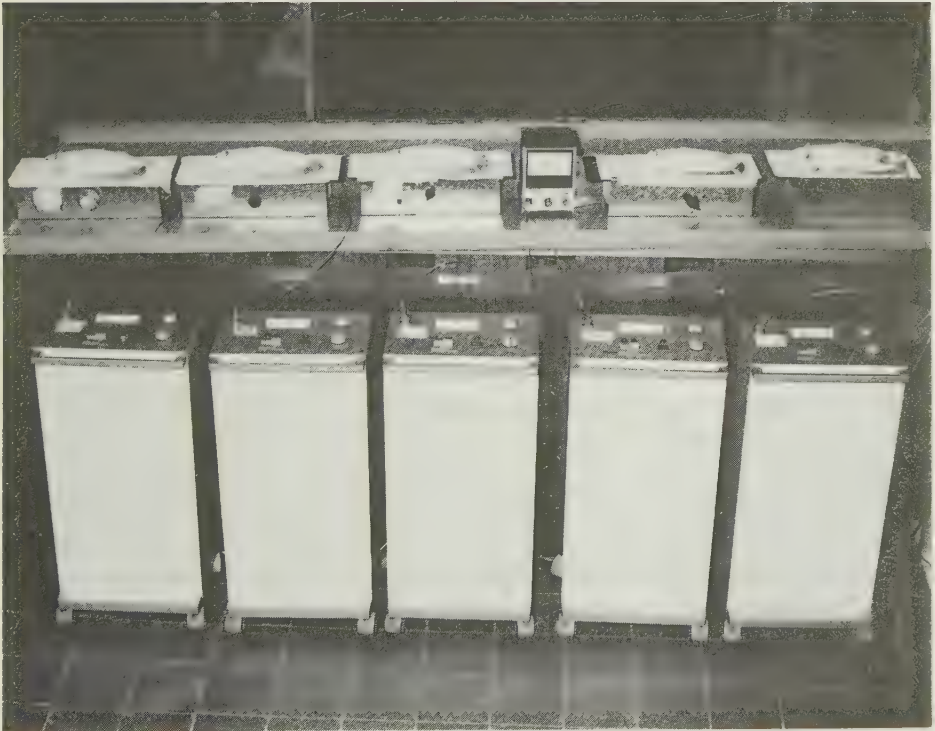


Abb. 5: Versuchsaufbau während einer Kurzwellentherapie

3.5.5 Therapieschema

Das Therapieschema wurde aus verschiedenen Überlegungen heraus erstellt.

Bei einer frischen Knochenverletzung besteht in dem traumatisierten Gewebe bereits eine Vasodilatation und Flüssigkeitsexsudation. Eine verfrühte Erwärmung könnte deshalb zu einem weiteren Flüssigkeitsaustritt aus den verletzten Gefäßen und damit zu einer Verzögerung des Heilungsprozesses führen (37). Aus diesem Grunde und in Anlehnung an das Therapieschema von BABAYAN et al. (5) wurde mit der Kurzwellentherapie am 3. postoperativen Tag begonnen.

Der Abstand zwischen den Behandlungen betrug jeweils 48 Stunden. Dieses Intervall wurde mit der Absicht gewählt, um ausreichende Erholungsphasen zwischen den Narkosen zu gewährleisten.

Die Dauer der einzelnen Kurzwellenbehandlungen wurde mit jeweils 15 Minuten festgesetzt, was ungefähr der Praxis der Thermotherapie entspricht. Im übrigen verweist LEHMANN (79), ohne dies jedoch auf die Frakturheilung zu beziehen, auf wirkungsvolle Therapiezeiten von 3 bis 30 Minuten.

4. OBJEKTIVIERUNG DES THERAPIEERFOLGES

Zur Objektivierung des Therapieerfolges wurden eine nuklearmedizinische, eine biomechanische und mehrere biochemische Methoden verwendet.

4.1 Impulsratenquotient

Als Grundlage diente ein von HELLERER et al. (59) entwickeltes Modell, das bereits an verschiedenen Fragestellungen zur Frakturheilung überprüft wurde (1, 42, 60) und sich als objektive, leicht reproduzierbare und quantitative Methode zur Beurteilung des Frakturheilungsverlaufs erwies (42).

Am jeweiligen Auswertungstermin wurde jedem Versuchstier 0,1 mCi des osteotropen Pharmakons Technetium-99m-Methylen-diphosphonat (Tc-99m-MDP) subkutan injiziert. Drei Stunden post injectionem, eine Zeitspanne, in der sich das Tc-99m-MDP im Rattenskelett maximal anreichert (23, 59), wurden die Tiere mit einer Überdosis Pentobarbital (Nembutal^R) getötet. Anschließend wurden die rechte und die linke Tibia unter Schonung des Kallusgewebes aus den sie umgebenden Weichteilen vorsichtig freipräpariert. Die isolierten Knochen wurden in Kunststoffreagenzröhrchen mit physiologischer Kochsalzlösung gelegt.

Abb. 6 zeigt eine osteotomierte und eine nicht operierte Tibia im Größenvergleich mit einem verwendeten Glasfaser-epoxydnagel.

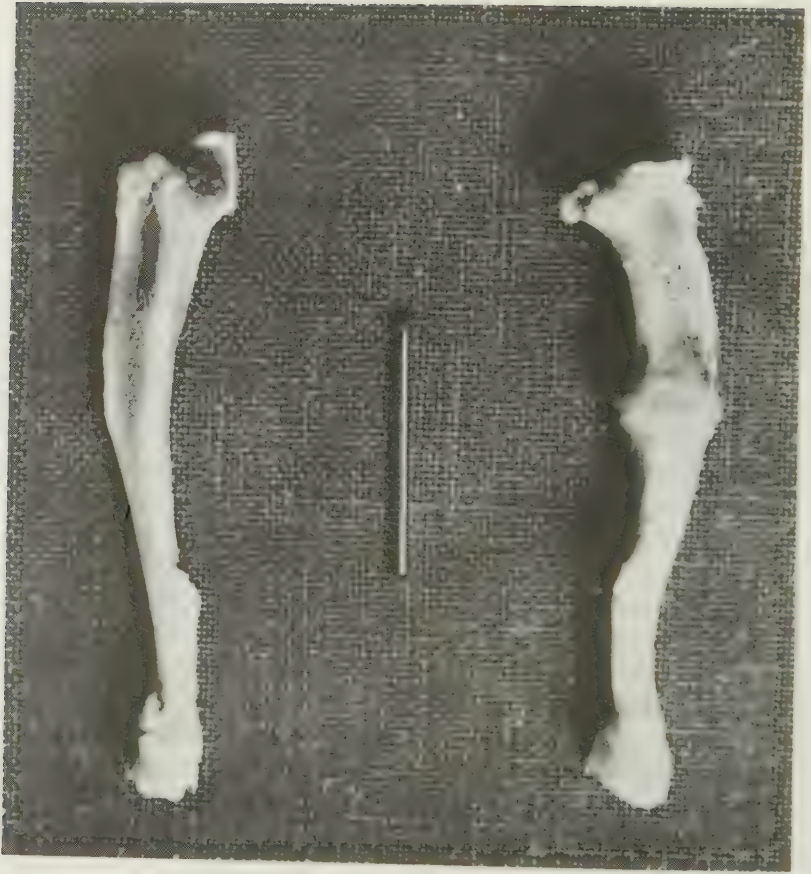


Abb. 6: Größenvergleich zwischen Rattentibia und Glasfaserepoxydnagel

Die Tc-99m-MDP-Anreicherung in der linken bzw. rechten Tibia wurde in einem Bohrlochszintillationszähler (Abb. 7) bestimmt, wobei die ausgelösten Impulse über die Meßzeit

(Imp./min) registriert wurden. Jede Messung wurde einmal wiederholt und dann der Mittelwert gebildet. Als Meßgröße wurde das Aktivitätsverhältnis von rechter osteotomierter zu linker nicht operierter Tibia in Form des sogenannten Impulsratenquotienten rechnerisch ermittelt.



Abb. 7: Bohrlochszintillationszähler

4.2 Prüfung der Zugfestigkeit

Die Überprüfung der Zugfestigkeit der osteotomierten Tibia bietet den Vorteil, direkt über den jeweiligen Stand der Konsolidierungsprozesse im Kallus Aufschluß zu geben.

Zu diesem Zweck wurde eine Apparatur konstruiert, die aus isometrischem Kraftaufnehmer mit angeschlossener Meßbrücke (Fa. Hellige, Freiburg) und Linienschreiber sowie einer motorgetriebenen Zugvorrichtung besteht (Abb. 8).

Der Knochen wurde im Bereich der beiden Metaphysen mit Hilfe von Kirschnerdrähten an der Zugvorrichtung fixiert und durch diese in Spannung versetzt, wobei die Geschwindigkeit des Kraftanstiegs am Präparat auf 1 kp/min eingestellt war. Diese Spannung wurde über den isometrischen Kraftaufnehmer vom Linienschreiber registriert. Bei der Refrakturierung der Osteotomiestelle kam es dann zu einer abrupten Entlastung des Kraftaufnehmers, wobei diese Kraft als Maß für die Zugfestigkeit des Knochens galt.

Bei den Präparaten, die fünf Tage nach Osteotomie untersucht wurden, konnte dieses Verfahren jedoch nicht angewendet werden, da zu diesem Zeitpunkt die Verbindung der Frakturenden noch instabil ist.

4.3 Biochemische Parameter

Die Bestimmung von alkalischer Phosphatase, anorganischem Phosphor und Calcium im Plasma wurde als weiteres diagnostisches Hilfsmittel zur Beurteilung des Therapieerfolges in bezug auf Knochenstoffwechsel und Mineralisationsprozesse herangezogen.

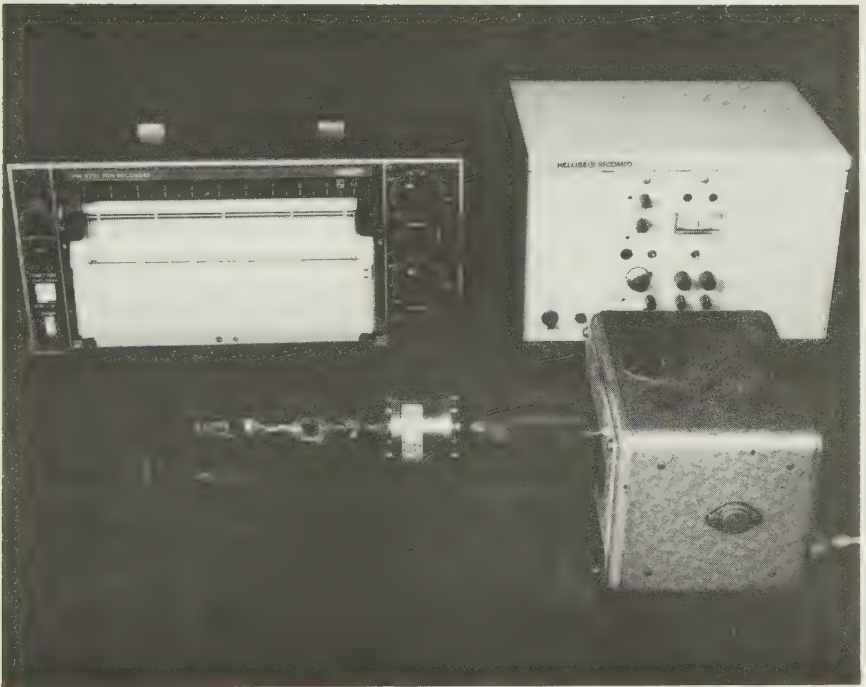


Abb. 8: Apparat zur Prüfung der Zugfestigkeit mit eingespanntem Präparat

Am Auswertungstermin wurde den Tieren nach der Injektion einer Überdosis Nembutal^R Blut aus der Aorta abdominalis entnommen, dieses anschließend heparinisiert und zentrifugiert.

4.3.1 Alkalische Phosphatase

Als Labormethode zur Bestimmung der Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase diente die Technik von BESSEY et al.

(8), die im Ingo-Test 554051, Fa. Boehringer Ingelheim, einem optimierten kinetischen Farbtest, Anwendung findet. Bei dem Testansatz katalysiert die alkalische Phosphatase die Hydrolyse von p-Nitrophenylphosphat zu p-Nitrophenol und Phosphorsäure. Bei photometrischer Messung ($\lambda = 405 \text{ nm}$) ist die Extinktionszunahme, entsprechend der freigesetzten p-Nitrophenol-Menge, der Enzymaktivität direkt proportional.

Für die Messungen wurde Plasma statt Serum verwendet, da aus Untersuchungen von BREUER und STUCKY (20) hervorgeht, daß die Bestimmung der alkalischen Phosphataseaktivität im Serum diagnostisch wertlos ist. Laut ihren Ergebnissen tritt während des Gerinnungsprozesses alkalische Phosphatase aus den Thrombozyten aus, so daß im Serum regelmäßig erhöhte Enzymaktivitäten gemessen werden.

Da auch Hämolyse zu erhöhten Werten und damit falschen Ergebnissen führt (30), wurden hämolytische Proben aus dem Versuch genommen.

4.3.2 Anorganischer Phosphor

Zur Bestimmung des anorganischen Phosphors im Plasma wurde die "Test-Combination Phosphor, Phospholipide (Nr. 124 974)" der Fa. Boehringer, Mannheim, verwendet. Dabei handelt es sich um eine Molybdat/Vanadat-Reaktion mit dem Testprinzip, daß Phosphor in salpetersaurer Lösung mit Molybdat und Vanadat einen gelben Farbkomplex bildet. Die Extinktion dieses Komplexes ist bei photometrischer Messung ($\lambda = 405 \text{ nm}$) dem Phosphorgehalt der Probe direkt proportional.

4.3.3 Calcium

Die Calciumbestimmung im Plasma fand mit Hilfe der Atomabsorptionsspektroskopie der Instrumentation Laboratory GmbH 457 statt. Dabei absorbieren Calciumatome Licht einer bestimmten Wellenlänge ($\lambda = 423 \text{ nm}$), das von Hohlkathodenlampen ausgesandt wird. Sie gelangen dadurch in einen angeregten Zustand. Beim Zurückfallen der Elektronen auf ihre ursprüngliche Bahn wird die aufgenommene Energie unverändert abgegeben (Resonanzstrahlung) und in einem Atomabsorptionsspektrometer registriert. Die Absorption ist dabei der Calciumkonzentration direkt proportional (106).

4.4 Dokumentation des Frakturheilungsverlaufs

4.4.1 Röntgenaufnahmen

Zur Dokumentation des sekundären Frakturheilungsverlaufs wurden jeweils am 10., 20. und 30. postoperativen Tag Röntgenaufnahmen von der operierten Extremität zufällig ausgewählter Therapie- und Kontrolltiere angefertigt.

4.4.2 Histologie

An allen Auswertungsterminen wurden stichprobenartig Knochenpräparate aus jeder Therapie- und Kontrollgruppe histologisch untersucht und auf etwaige Entzündungszeichen bzw. Abstoßungsreaktionen überprüft.

Zu diesem Zweck wurden die Knochen schonend mit EDTA (= Ethylendiamintetra-Essigsäure) entkalkt und in Paraffin eingebettet. Nach der Anfertigung von verschiedenen Schnit-

ten in der Frakturebene mit dem Mikrotom wurden die Präparate nach van Gieson gefärbt. Die Betrachtung der Schnitte erfolgte mit neun- bzw. achtzehnfacher Vergrößerung.

4.5 Gewichtskontrolle

Zur Klärung der Frage, ob die Kurzwellentherapie möglicherweise Auswirkungen auf den Gesamtorganismus der Versuchstiere im Sinne einer Gewichtszunahme bzw. -reduktion zeigt, wurde jedes Tier vor der Operation und am Auswertungstermin gewogen.

5. ERGEBNISSE

Die unterschiedliche Zahl der Meßwerte innerhalb einer Versuchsserie ist teilweise durch die verschiedene Gruppengröße bedingt, aber auch darauf zurückzuführen, daß einige Tiere wegen Infektionen an der behandelten Extremität, Fehlstellungen oder Pseudarthrosen aus dem Versuch genommen werden mußten.

5.1 Statistik

Die statistische Prüfung der erzielten Befunde auf Mittelwertdifferenzen erfolgte anhand des unpaaren t-Testes nach STUDENT. Die Unterschiede gelten ab einem Signifikanzniveau $p < 0,05$.

5.2 Impulsratenquotient

Abb. 9 veranschaulicht in der Mittelwertdarstellung den Verlauf der Impulsratenquotienten an den vier Meßterminen. Sowohl bei der Therapie- als auch bei der Kontrollgruppe zeigt sich im Zeitverlauf eine Aktivitätszunahme bis zu einem Maximum am 20. postoperativen Tag und ein anschließendes leichtes Sinken der Werte am 30. Tag nach Osteotomie. Der Verlauf beider Kurven ist nahezu parallel, jedoch steigen die Speicherwerte der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe schneller an und fallen langsamer wieder ab. Außerdem fällt auf, daß die Impulsratenquotienten der Therapietiere an allen Untersuchungstagen höher als die Vergleichswerte der Kontrolltiere liegen, ein Unterschied, der aber nur am 10. postoperativen Tag statistisch absicherbar ($p < 0,05$) ist.

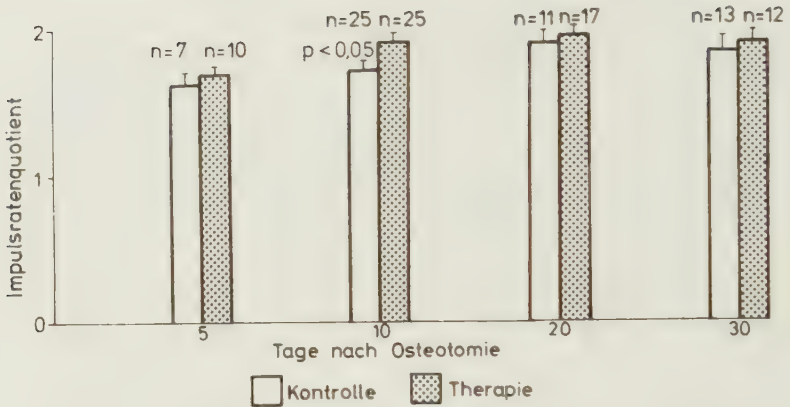


Abb. 9: Graphische Darstellung der Impulsratenquotienten von Therapie- und Kontrolltieren über den Versuchszeitraum

Die genauen Zahlenwerte der Impulsratenquotienten sind aus der Tab. 2 ersichtlich.

Tab. 2: Impulsratenquotienten von Therapie- und Kontrollgruppen

Tage nach Osteotomie	Kontrollgruppe				Therapiegruppe				t-Test
	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	
5	1,62	$\pm 0,08$		7	1,69	$\pm 0,05$		10	n.s.
10	1,71	$\pm 0,06$		25	1,90	$\pm 0,06$		25	p<0,05
20	1,89	$\pm 0,08$		11	1,95	$\pm 0,06$		17	n.s.
30	1,82	$\pm 0,12$		13	1,88	$\pm 0,08$		12	n.s.

5.3 Prüfung der Zugfestigkeit

Abb. 10 verdeutlicht die Entwicklung der Zugfestigkeit des Kallus von Therapie- und Kontrolltieren über den Versuchszeitraum.

Erwartungsgemäß kommt es im Laufe der Frakturheilung zu einer kontinuierlichen Zunahme der mechanischen Belastbarkeit der osteotomierten Tibia. Vergleicht man die Zugfestigkeit des Knochens an den einzelnen Meßterminen, dann ist diese am 10. postoperativen Tag bei Therapie- und Kontrolltieren nahezu gleich, während sich am 20. und 30. Tag nach Osteotomie eine deutliche Erhöhung bei der Therapie- im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigt.

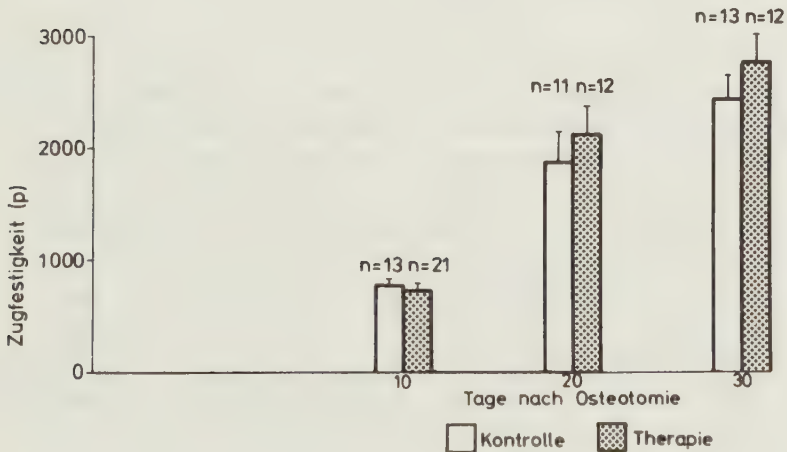


Abb. 10: Graphische Darstellung der Zugfestigkeit (p) des Kallus von Therapie- und Kontrolltieren über den Versuchszeitraum

Die Zahlenwerte sind der Tab. 3 zu entnehmen.

Tab. 3: Zugfestigkeit des Kallus (p) von Therapie- und Kontrollgruppen

Tage nach Osteotomie	Kontrollgruppe				Therapiegruppe				t-Test
	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	
5									
10	774	$\pm$	54	13	723	$\pm$	63	21	n.s.
20	1872	$\pm$	273	11	2126	$\pm$	248	12	n.s.
30	2441	$\pm$	218	13	2768	$\pm$	244	12	n.s.

5.4 Alkalische Phosphatase

In Abb. 11 erkennt man die Dynamik der alkalischen Phosphatase-Aktivität im Plasma. Sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe sind Schwankungen sichtbar, mit größeren Differenzen bei den Kontrolltieren. Beide Gruppen zeigen einen nahezu parallelen Kurvenverlauf mit einem Minimum am 5. und einem Maximum am 10. postoperativen Tag. Zu einem Abfall der Werte kommt es am 20. Tag nach Osteotomie mit einer erneuten Anstiegstendenz am 30. postoperativen Tag. Auf den gleichen Untersuchungstermin bezogene Aktivitätsunterschiede lassen sich im t-Test nur am 10. Tag nach Osteotomie statistisch signifikant ($p < 0,01$) nachweisen, wobei die Werte der Kontrollgruppe höher liegen.

Die einzelnen Zahlenwerte finden sich in der Tab. 4.

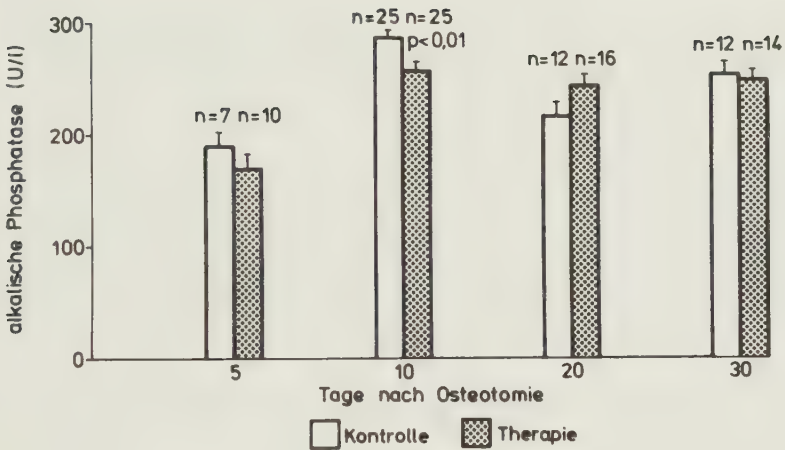


Abb. 11: Graphische Darstellung der alkalischen Phosphatase-aktivität im Plasma (U/l) von Therapie- und Kontrolltieren über den Versuchszeitraum

Tab. 4 : Aktivität der alkalischen Phosphatase im Plasma (U/l) von Therapie- und Kontrollgruppen

Tage nach Osteotomie	Kontrollgruppe				Therapiegruppe				t-Test
	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	
5	189,5	$\pm$ 12,3		7	171,3	$\pm$ 13,5		10	n.s.
10	287,4	$\pm$ 6,5		25	258,3	$\pm$ 6,9		25	p<0,01
20	218,3	$\pm$ 13,3		12	245,0	$\pm$ 10,5		16	n.s.
30	254,9	$\pm$ 10,7		12	249,4	$\pm$ 9,4		14	n.s.

5.5 Anorganischer Phosphor

In Abb. 12 ist der Verlauf des Phosphorspiegels im Plasma dargestellt, der insgesamt geringfügige Änderungen aufweist.

Bei der Therapiegruppe zeigt die Phosphorkonzentration am 5. postoperativen Tag den niedrigsten Wert und einen Anstieg am 10. Tag nach Osteotomie. Dem folgt ein Abfallen des Phosphorspiegels am 20. postoperativen Tag, wobei dann der Maximalwert am 30. Tag nach Osteotomie erreicht wird.

Bei der Kontrollgruppe dagegen sinkt die Phosphorkonzentration vom 5. bis zum 10. postoperativen Tag, an dem sie einen Tiefstwert erreicht. Anschließend ist ein stetiger Anstieg vom 10. bis zum 30. Tag nach Osteotomie mit einem Höchstwert am letztgenannten Termin zu beobachten.

Bei einem Vergleich an den einzelnen Meßterminen fällt auf, daß am 10. postoperativen Tag der Minimalwert der Kontrollgruppe einem höheren Wert der Therapiegruppe gegenübersteht, was im t-Test mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$) bestätigt wird.

Die Zahlenwerte sind in der Tab. 5 wiedergegeben.

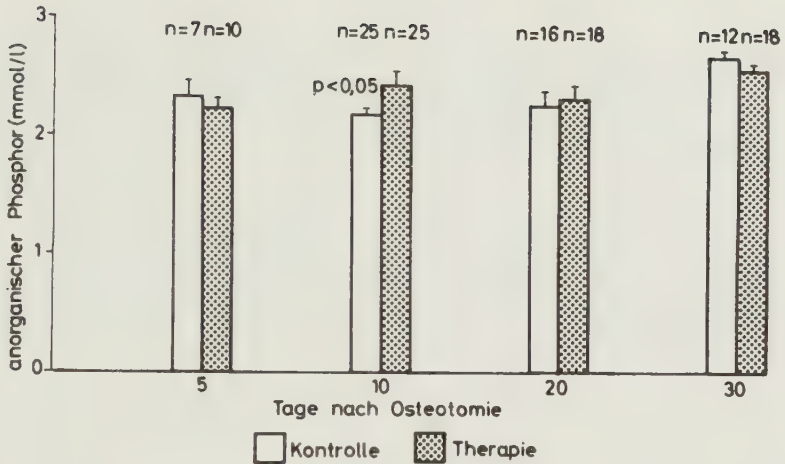


Abb. 12: Graphische Darstellung der Konzentration des anorganischen Phosphors im Plasma (mmol/l) von Therapie- und Kontrolltieren über den Versuchszeitraum

Tab. 5 : Konzentration des anorganischen Phosphors im Plasma (mmol/l) von Therapie- und Kontrollgruppen

Tage nach Osteotomie	Kontrollgruppe				Therapiegruppe				t-Test
	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	
5	2,31	$\pm$ 0,14		7	2,22	$\pm$ 0,09		10	n.s.
10	2,18	$\pm$ 0,06		25	2,42	$\pm$ 0,10		25	p<0,05
20	2,26	$\pm$ 0,12		16	2,32	$\pm$ 0,09		18	n.s.
30	2,68	$\pm$ 0,06		12	2,57	$\pm$ 0,05		18	n.s.

5.6 Calcium

Aus Abb. 13 wird das Profil des Calciumspiegels im Plasma ersichtlich, das sowohl bei den Therapie- als auch bei den Kontrolltieren einen gleichmäßigen Verlauf mit nur geringfügigen Schwankungen aufweist.

Bei beiden Gruppen wird am 10. postoperativen Tag der Minimalwert und am 20. Tag nach Osteotomie der Höchstwert erreicht. Am 5. und am 30. postoperativen Tag sind die Calciumkonzentrationen von Therapie- und Kontrolltieren nahezu identisch.

Statistisch signifikante Unterschiede lassen sich zu keinem Zeitpunkt nachweisen, wie auch die Zahlenwerte in der Tab. 6 verdeutlichen.

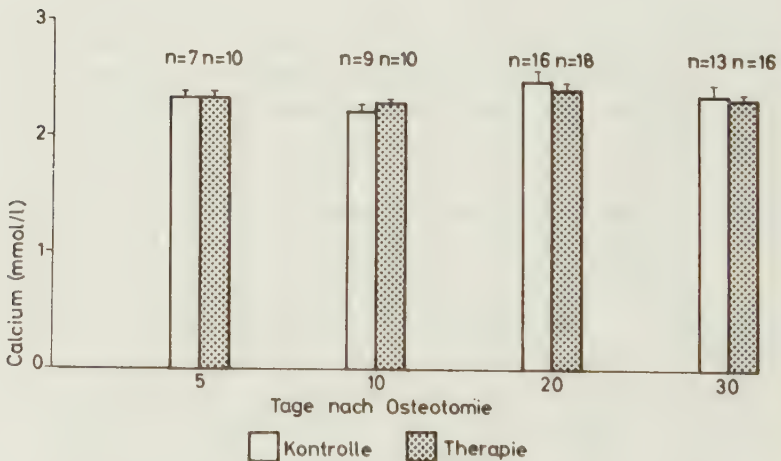


Abb. 13: Graphische Darstellung der Calciumkonzentration im Plasma (mmol/l) von Therapie- und Kontrolltieren über den Versuchszeitraum

Tab. 6: Calciumkonzentration im Plasma (mmol/l) von
Therapie- und Kontrollgruppen

Tage nach Osteotomie	Kontrollgruppe				Therapiegruppe				t-Test
	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	$\bar{x}$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	n	
5	2,33	$\pm$ 0,04		7	2,33	$\pm$ 0,04		10	n.s.
10	2,20	$\pm$ 0,06		9	2,28	$\pm$ 0,03		10	n.s.
20	2,46	$\pm$ 0,07		16	2,39	$\pm$ 0,05		18	n.s.
30	2,34	$\pm$ 0,07		13	2,31	$\pm$ 0,04		16	n.s.

5.7 Röntgenaufnahmen

Die röntgenologische Darstellung des Frakturheilungsverlaufs bei zufällig ausgewählten Therapie- und Kontrolltieren läßt keine prägnanten Unterschiede in der Kallusbildung erkennen (Abb. 14).

Am 10. postoperativen Tag ist der Frakturspalt scharf abzugrenzen. Am 20. Tag nach Osteotomie ist dieser nach wie vor gut sichtbar, während am 30. postoperativen Tag eine deutliche Überbauung zu beobachten ist.

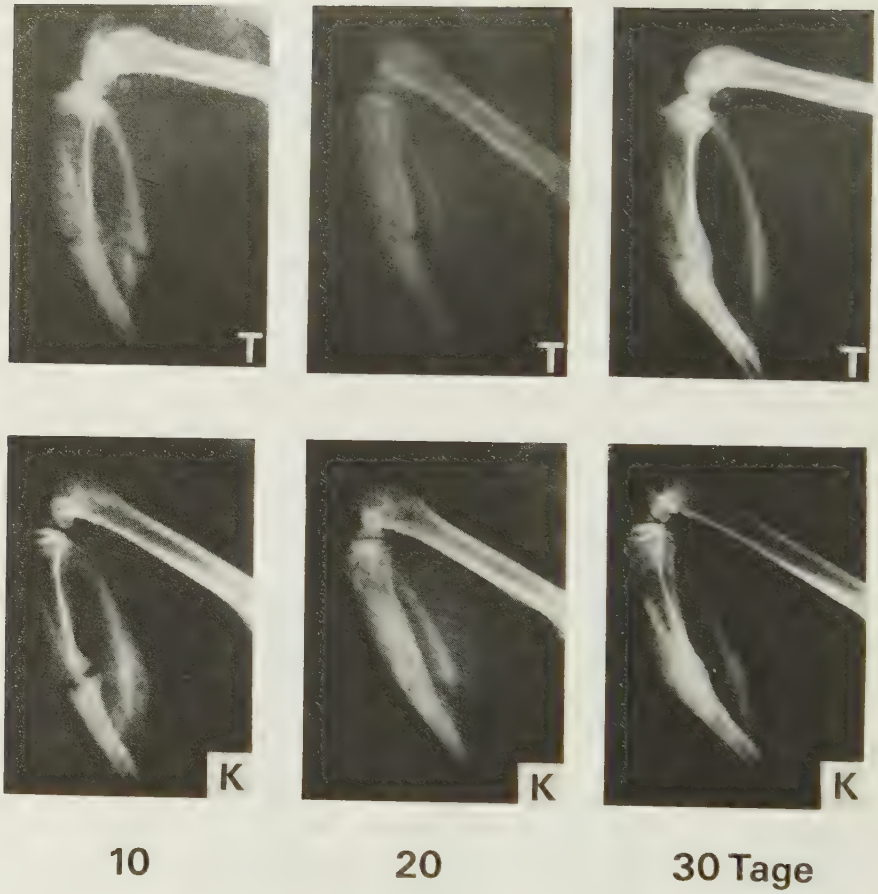


Abb. 14: Röntgenologische Darstellung des Frakturheilungsverlaufs bei Therapie (T)- und Kontrolltieren (K)

5.8 Histologie

Bei der ebenfalls nur ergänzend vorgenommenen histologischen Untersuchung der Knochenpräparate zeigt der Verlauf der Kallusbildung bei Therapie- und Kontrollgruppen keine wesentlichen Unterschiede.

Die Marknagelung führt bei den meisten Tieren zu einer ausreichenden Fixation der Frakturenenden in der richtigen Achsenstellung. Nur in wenigen Fällen ist eine leichte Dislokation ad axim zu beobachten.

Eine eitrige Osteomyelitis oder eine Fremdkörperreaktion auf das Glasfaserepoxydmaterial findet sich bei keinem der untersuchten Präparate.

Bereits am 5. postoperativen Tag bildet sich Kallusgewebe mit Knorpel, Knochenbälkchen und zellreichem Mesenchym.

Am 10. Tag nach Osteotomie liegt der externe Kallus der erhaltenen Tibia manschettenförmig an, internes Kallusgewebe wird in unmittelbarer Umgebung des Glasfaserepoxydnagels gebildet (Abb. 15).

Mit zunehmender Heilungsdauer, am 20. postoperativen Tag, verschmälert sich der Kallus, wobei mehr Knochengewebe auf Kosten des knorpeligen Kallus gebildet wird.

Am 30. Tag nach Osteotomie nehmen die knöchernen Anteile zwar weiter zu, eine vollständige Durchbauung des Frakturspalts ist aber noch nicht zu beobachten (Abb. 16).

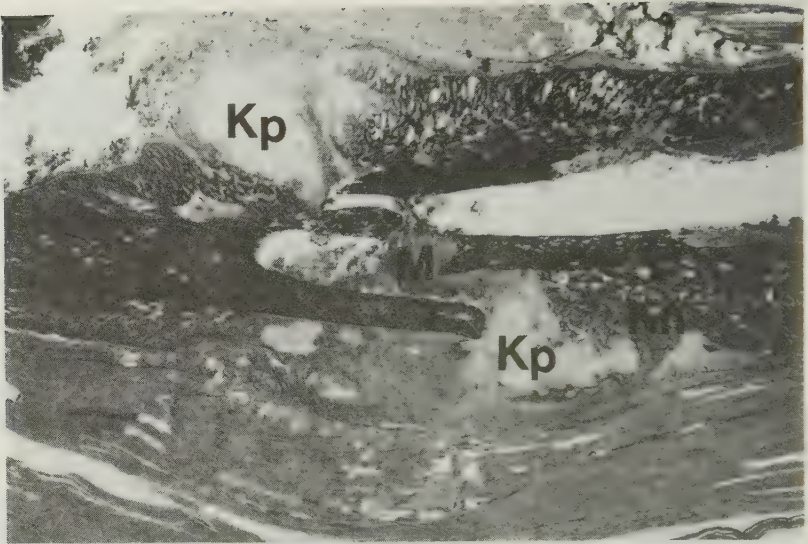


Abb. 15: Osteotomiepräparat der Rattentibia vom 10. postoperativen Tag (van Gieson, x9)

Geringe Dislokation der beiden Tibiaenden bei Zustand nach Entfernung des Glasfaserexpoxydnagels.

Der Hohlraum im Markbereich (entnommener Marknagel) wird teilweise von unreifem mesenchymalen Gewebe (M) ausgefüllt. Periostal ist ein ausgeprägter manschettenförmiger Kallus nachweisbar, der überwiegend aus Knochen (Kn)-, in Frakturhöhe auch aus Knorpelgewebe (Kp) besteht.



Abb. 16: Osteotomiepräparat der Rattentibia vom 30. postoperativen Tag (van Gieson, x18).

Zwischen den gut adaptierten Kompaktaenden (K) befindet sich ein schmaler, vorwiegend knorpeliger Kallus (Kp). Außen wird der Frakturspalt manschettenförmig von einem überwiegend knöchernen Kallus (Kn) mit knorpeligen Anteilen (Kp) umgeben.

5.9 Gewichtskontrolle

Wie die Tab. 7 zeigt, nehmen Therapie- und Kontrolltiere bis zu den jeweiligen Auswertungsterminen gleichmäßig an Gewicht zu.

Tab. 7: Übersicht über die prozentuale Gewichtszunahme der Therapie- und Kontrolltiere vom Zeitpunkt der Operation bis zum Auswertungstermin

Tage nach		5		10		20		30	
Osteotomie									
		Kontrolle Therapie		Kontrolle Therapie		Kontrolle Therapie		Kontrolle Therapie	
Gewicht bei Operation		n = 7		n = 10		n = 27		n = 28	
$\bar{x} + s_{\bar{x}}$		301 + $\underline{\quad}$		305 + $\underline{\quad}$		287 + $\underline{\quad}$		285 + $\underline{\quad}$	
		n = 14		n = 17		n = 19		n = 14	
		276 + $\underline{\quad}$		319 + $\underline{\quad}$		273 + $\underline{\quad}$			
Gewicht bei Auswertung		n = 7		n = 10		n = 27		n = 28	
$\bar{x} + s_{\bar{x}}$		339 + $\underline{\quad}$		342 + $\underline{\quad}$		329 + $\underline{\quad}$		326 + $\underline{\quad}$	
		n = 14		n = 17		n = 19		n = 14	
		363 + $\underline{\quad}$		381 + $\underline{\quad}$		383 + $\underline{\quad}$		365 + $\underline{\quad}$	
Gewichtszunahme in %		12,6		12,1		14,6		14,4	
		31,5		20,1		20,6		33,7	

6. DISKUSSION

Neben den Ergebnissen sollen auch die Versuchsdurchführung und die Versuchsauswertung kritisch beurteilt werden.

6.1 Diskussion der Versuchsdurchführung

Das bei dieser Arbeit verwendete Verfahren der lockeren Markraumschienung gewährleistete die angestrebte sekundäre Frakturheilung und führte zu einer guten Standardisierung der Versuchsbedingungen. Dies wurde durch eine geringere Streubreite der Impulsratenquotienten als beim Modell von HELLERER et al. (59), das auf eine Fixierung der Frakturenenden verzichtet, deutlich. Auch zeigte die insgesamt geringere Anreicherung des Tc-99m-MDP, daß bei der angewendeten Operationsmethode die Traumatisierung relativ gering gehalten werden konnte.

Die geschlossene Frakturierung der Tibia schonte das medulläre Gefäßsystem, das nach neuen Erkenntnissen im wesentlichen für die Ernährung der Diaphysencorticalis verantwortlich ist (117), und vermied auf diese Weise eine ausgeprägte Avitalisierung der Fragmentenden. Außerdem konnten durch vorsichtige Präparation des Weichteilmantels und ausreichende Kühlung des Sägeblattes Gewebeverletzungen auf ein Mindestmaß reduziert werden. Auch ließ sich der gewählte 1 mm starke Kunststoffnagel leicht in die Markhöhle einführen, was sich laut WELLER (136) positiv auf die Heilungsvoraussetzungen auswirkt.

Wie die histologische Aufarbeitung zeigte, lag der 20 mm lange Nagel proximal und distal der Osteotomiestelle in einem ausreichend langen Bereich der Innenseite der Mark-

höhle an. Auch konnte keine Fremdkörperreaktion auf das Glasfaserepoxydmaterial beobachtet werden, das sich damit als gewebefreundlich und gut verträglich erwies. Die Festigkeit des Kunststoffes war ebenfalls ausreichend, denn es kam während der Versuchsdauer weder zu einer Splitterung durch die mechanische Beanspruchung noch zu einer Materialermüdung.

Bei jeder Marknagelung besteht das Risiko einer Infektion, die sich nicht nur nachteilig auf den Frakturheilungsverlauf, sondern auch bei der radiologischen Messung durch vermehrte Tc-99m-MDP-Anreicherung störend auswirken würde (127). Es wurde deshalb versucht, durch Einhaltung aseptischer Bedingungen die Infektionsgefahr möglichst gering zu halten. Bei dem angewendeten Verfahren kam es zu keiner Absprengung von Knochenteilen und kaum zur Bildung von Bohrmehl, das in Verbindung mit einem Hämatom einen günstigen Nährboden für Bakterien bilden würde (117).

Die Applikation der Kurzwellen mit Hilfe der gewählten Versuchsanordnung wurde von den Versuchstieren sehr gut toleriert. Auch beim Nachlassen der Narkosewirkung zeigten die Tiere keine Unruheerscheinungen, was dafür spricht, daß die in den Vorversuchen ermittelte Kurzwellendosis richtig gewählt und die Temperatursteigerung im Anwendungsgebiet von den Tieren nicht als schmerzhaft empfunden wurde. Auch nach mehrmaliger Therapie konnten keine lokalen Hitzeschäden wie Erythem, Ödem oder Nekrose beobachtet werden. Die histologische Aufarbeitung der Präparate ergab ebenfalls keinen Hinweis für eine Entzündungsreaktion, die mit der Kurzwellentherapie in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Die gleichmäßige Gewichtszunahme bei Therapie- und Kontrolltieren zeigt, daß auch die körperliche Entwicklung der Tiere durch die Diathermie nicht nachteilig beeinflusst wurde.

Das in Anlehnung an BABAYAN et al. (5) gewählte Therapie-schema mit einem Behandlungsintervall von 48 Stunden stellte einen Kompromiß dar zwischen der Belastung der Tiere durch das Narkotikum und der eventuellen therapeutischen Notwendigkeit einer höheren Dosierung, wobei nicht sicher ist, ob ein anderes Therapieschema die Wirksamkeit der Kurzwellen-behandlung verändern würde.

6.2 Diskussion der Versuchsauswertung

Die Diagnostik von Knochenerkrankungen und -verletzungen mit Hilfe nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden wurde in den letzten Jahren zunehmend verbessert. Vor allem durch das von SUBRAMANIAN et al. (131) in die Knochen-szintigraphie eingeführte Radionuklid Technetium-99m-Me-thylendiphosphonat (Tc-99m-MDP) können Einblicke in die physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge bei der Knochenbruchheilung gewonnen werden (7). Der Gammastrahler ^{99m}Technetium wird im ^{99m}Molybdän-Generator hergestellt und bietet bei einer Halbwertszeit von nur sechs Stunden den Vorteil einer relativ geringen Strahlenbelastung. Außerdem zeichnet sich Tc-99m-MDP durch eine kurze Szinti-graphiezeit mit rascher Blutclearance und einer schnellen Verschwinderate aus den Weichteilen aus (76). Im Skelett werden etwa 50 % des applizierten Nuklids gespeichert und die nicht knochengebundene Radioaktivität durch glomeruläre Filtration rasch eliminiert (98, 130). Untersuchungen an osteotomierten Rattentibiae ergaben, daß durch die Fraktur keine szintigraphisch erfaßbare Änderung in Gebieten außerhalb der Osteotomiestelle auftritt. Bei der Messung der gesamten Tibia weisen die Tibiaköpfe die höchsten Speicherwerte auf, während die der Diaphyse um ein Drittel niedriger liegen (7).

Der Anreicherungsmechanismus des Radiopharmakons Tc-99m-MDP im Knochengewebe ist noch nicht vollständig geklärt (22, 45, 63, 76, 93). Einige Autoren vermuten, daß bei der Akkumulation von Phosphatkomplexen im Knochen Adsorptionsvorgänge an der Oberfläche des Hydroxylapatits eine wesentliche Rolle spielen (23, 45, 76), die im Falle des Methylendiphosphonats als "Chemisorption" bezeichnet werden (45). Dabei ist nicht gesichert, ob der Phosphatkomplex nach der Anlagerung noch intakt ist (76). Während auch GENANT et al. (49) die zur Verfügung stehende Oberfläche des Hydroxylapatits als entscheidenden Mechanismus für die Tc-99m-MDP-Anreicherung betrachten, werden von ROSENTHALL und KAYE (109) und SILBERSTEIN et al. (123) auch Interaktionen mit der fibrösen Kollagenmatrix, vor allem mit dem unreifen Kollagen in Osteoblastengebieten, diskutiert. Autoradiographische Studien zeigen, daß der Ort der Nuklidanreicherung den Mineralisationszonen entspricht (24, 31, 51).

Während nach KLEMS et al. (74) mit Hilfe der Knochenszintigraphie Aussagen über den Mineralisationsgrad des Kallusgewebes gemacht werden können, deuten Vergleiche zwischen der röntgenologisch erkennbaren Kallusbildung und dem Szintigraphiebefund darauf hin, daß das Ausmaß der Radioaktivitätsablagerung nur zum Teil von der effektiv vorhandenen Knochenneubildung bzw. Kallusformation abhängt. So kann auch bei einer lokal negativen Knochenbilanz mit überwiegendem Abbau, z.B. während der Resorptionsphase der Frakturheilung, ein positiver Szintigraphiebefund vorliegen als Ausdruck der läsionsbedingten reaktiven Beschleunigung der Knochenumbauvorgänge (9, 25). Deshalb ist fraglich, ob eine intensive Technetiumspeicherung auch mit einer hohen Regenerationspotenz des Knochens in jedem Fall gleichgesetzt werden darf, da ein hoher Umsatz nicht nur zum Gewinn von gut mineralisierten Fasern führt, sondern auch von Mineralstoffverlust begleitet werden kann (47).

Jedoch ist allgemein anerkannt, daß osteotrope Radiopharmaka vermehrt in Gebiete erhöhter Umbauraten aufgenommen werden. Nach Ansicht der Mehrzahl der Autoren bestimmen dabei neben der Aktivität des lokalen Stoffwechsels vor allem das Ausmaß der Durchblutungssteigerung die Höhe der Nuklidanreicherung (3, 10, 23, 28, 47, 49, 63, 95, 98, 121). Somit lassen Szintigramme Veränderungen der lokalen Knochendurchblutung während der Frakturheilung erkennen (47).

Nachteilig bei der Knochenszintigraphie ist, daß Tc-99m-MDP nicht nur bei Reparationsvorgängen, sondern auch bei den unterschiedlichsten pathologischen Prozessen (Osteomyelitiden, Pseudarthrosen, Systemerkrankungen, Infarkten, Tumoren) vermehrt angereichert wird (10, 21, 28). Marknägel dagegen werden unter normalen Heilungsverhältnissen reaktionslos vertragen und führen zu keinem positiven Szintigraphiebefund (9).

Aufgrund der Tatsache, daß die Tc-99m-MDP-Anreicherung den Knochenmetabolismus reflektiert und Auskunft über die Durchblutung im Frakturgebiet gibt, liefert die Bestimmung des Impulsratenquotienten Hinweise über den Erfolg der Kurzwellentherapie.

Die biomechanische Prüfung der Zugfestigkeit hat den Vorteil, daß dieses Verfahren im Gegensatz zu den nuklearmedizinischen und biochemischen Methoden direkten Aufschluß über den Grad der Heilungsvorgänge im Knochen gibt. Laut KÜNTSCHER (78) ist für die Beurteilung der Konsolidierungsvorgänge im Bruchspalt die Bestimmung der Zugfestigkeit von entscheidender Bedeutung.

Die motorgetriebene Zugvorrichtung gewährleistete durch einen konstanten Kraftanstieg am Präparat eine gute Standardisierung der Methode.

Ein anderes biomechanisches Verfahren, die Prüfung der Biegebungsbelastung des Knochens (66, 67), würde sich bei der gewählten Versuchsanordnung nicht eignen, da dabei der Glasfaserepoxydnagel entfernt werden müßte. Dies ist bei den kleinen Dimensionen der Rattentibia aus technischen Gründen nicht möglich und würde zu einer Veränderung der biomechanischen Verhältnisse führen.

Die alkalische Phosphatase aus der Gruppe der Hydrolasen spaltet Phosphorsäuremonoester in ihre Komponenten, wobei das Wirkungsoptimum dieses Enzyms in einem pH-Bereich zwischen 8,5 bis 10,0 liegt (26).

Als Hauptlieferant der alkalischen Phosphatase gilt das Knochengewebe (61). Dort wird das Ferment von den Osteoblasten gebildet und übt eine wesentliche Rolle bei der Mineralisation von neugebildetem Knochen aus (107). Man vermutet, daß das in der Knochenmatrix vorhandene Kollagen Kristallisationszentren bildet, die durch Pyrophosphate in ihrer Tätigkeit blockiert werden. Durch die alkalische Phosphatase werden diese Inhibitoren der Mineralisation abgebaut, wodurch erst die Ausfällung und das Wachstum der Hydroxylapatitkristalle, aus denen die Hartsubstanz des Knochens entsteht, ermöglicht wird (44). Neben der katalytischen Spaltung von Phosphorsäureestern ist ein weiteres Merkmal der Phosphatasen ihre Beteiligung an deren Synthese (120).

Außerhalb des Knochens kommt die alkalische Phosphatase auch in verschiedenen anderen Geweben wie Leber, Muskulatur, Milchdrüse und Nierenrinde vor (110). Die Ausscheidung des Enzyms erfolgt durch die Leber in die Galle (113).

Eine Erhöhung der Enzymaktivität im Blut findet man neben verschiedenen Knochenerkrankungen wie Morbus Paget, Osteo-

malazie, Rachitis und malignem Tumorbefall des Skeletts auch bei Leber- und Galleaffektionen und Stoffwechselstörungen wie Hyperparathyreoidismus. Erniedrigt sind die Werte nur bei seltenen Krankheiten, z.B. Chondrodystrophie und Hypophosphatasie (73).

In der Knochenregenerationsphase während der Frakturheilung kommt es zu einer vermehrten Osteoblastenaktivität in den wachsenden Osteonen und damit zu einer gesteigerten Produktion von alkalischer Phosphatase (18, 19, 82).

Während diese Tatsache in der Literatur unbestritten ist (10, 15, 17, 34, 137), wird dagegen kontrovers diskutiert, inwieweit es im Verlauf der Frakturheilung zu einer sekundären Ausschwemmung des Enzyms in die Blutbahn kommt und hieraus Rückschlüsse auf den Heilungsprozeß im Knochen gezogen werden können. Einige Autoren konnten bei ihren Untersuchungen keine charakteristischen Veränderungen des alkalischen Phosphatase-Spiegels im Serum feststellen (17, 57, 73, 88, 113, 120). WILKINS und REGEN (137) beobachteten zwar einen geringen Anstieg, jedoch deutlich weniger ausgeprägt als im Frakturbereich. Beim Großteil der Veröffentlichungen zu diesem Thema dagegen wurden signifikante Aktivitätserhöhungen der alkalischen Serumphosphatase bei Mensch und Tier beschrieben (12, 19, 41, 53, 58, 62, 64, 71, 96, 114, 118, 119, 129, 141). Möglicherweise hängt dabei der Grad des Anstiegs der alkalischen Phosphatase-Konzentration im Blut vom Ausmaß des Frakturtraumas ab (64, 73). Dafür sprechen auch die Ergebnisse von SIEBER (120), KERN et al. (73) und HEIMANN et al. (58), die nach operativer Versorgung von Knochenbrüchen höhere Enzymwerte als bei konservativer Behandlung fanden. Es wird dabei vermutet, daß durch die mechanische Reizwirkung des operativen Eingriffs die enzymbildenden Osteoblasten aktiviert werden (113, 120).

Neben Art der Therapie scheint auch die Lokalisation einer Fraktur das Verhalten des Fermentes zu beeinflussen (58, 120).

Da in der Literatur die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Blut als Indikator für die Frakturheilung vorwiegend doch positiv beurteilt wird, wurde dieser biochemische Parameter bei der vorliegenden Arbeit zur Objektivierung des Therapieerfolges verwendet.

Im Körper sind 99 % des Calciums und 66 % des anorganischen Phosphors im Knochengewebe gebunden (16). An den Regulationsvorgängen im Calcium- und Phosphathaushalt sind neben dem Vitamin D vor allem die beiden Hormone Calcitonin und Parathormon beteiligt. Parathormon mobilisiert durch Stimulierung der Osteoklastentätigkeit Calcium- und Phosphationen aus der Knochensubstanz, während der Antagonist Calcitonin die Osteoblasten aktiviert und den Ionentransport aus dem Knochen hemmt.

Zu Störungen der Calcium- und Phosphorhomöostase kommt es bei verschiedenen Stoffwechsel- und Nierenerkrankungen, so z.B. bei Hyperparathyreoidismus und Niereninsuffizienz (81, 122). Beide Ionen sind an der Regulierung vieler biochemischer und physikochemischer Funktionen beteiligt, außerdem für Nervenfunktion und Muskelkontraktion von großer Bedeutung (16).

Bei der Frakturheilung werden Calcium und Phosphat aktiv vom Blut in den wachsenden Kallus transportiert (6, 80, 83, 85, 86). Dadurch entsteht eine lokal übersättigte Lösung von Calcium- und Phosphationen, aus der das Mineralisationsprodukt Hydroxylapatit ausfällt (108) und in die Kollagenmatrix des Knochens eingelagert wird (16). Im Hydroxylapatit verhalten sich die Calcium- : Phosphat- : Hydroxylionen wie 5 : 3 : 1 (50).

Bei Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel mit Hilfe von Isotopentechniken wurde festgestellt, daß es während der Frakturheilung zu einer vermehrten Aufnahme von Calcium und Phosphor in das Kallusgewebe kommt (6, 13, 27, 34, 70, 83, 85, 97, 125, 138).

Die Ansichten darüber sind jedoch geteilt, ob ein Frakturtrauma mit dem relativ geringen Ausmaß an zerstörter Knochensubstanz ausreicht, um zu Veränderungen des Elektrolytspiegels im Blut zu führen. Bei LEMAIRE (80) und ANNERSTEN (4) blieb der Blutcalciumspiegel während der gesamten Frakturheilung im Normbereich. Dagegen waren bei FALTER et al. (41) die Reparationsprozesse mit einer typischen Veränderung der Calciumwerte vergesellschaftet. Auch in anderen Veröffentlichungen (116, 129, 141) wird zumindest von leichten Schwankungen der Calciumkonzentration im Verlauf der Knochenbruchheilung berichtet.

Während einige Autoren (36, 73, 88) keine charakteristischen Schwankungen des Phosphorspiegels im Blut beobachteten, kam es bei den meisten Untersuchern zu signifikanten Änderungen der Phosphorkonzentration im Frakturheilungsverlauf (4, 41, 55, 64, 132, 141). Auch MURRAY (92) und MOORHEAD (89) berichteten über geringgradige Abweichungen des Phosphorspiegels vom Normbereich, ebenso wie STRUCK et al. (129), letztere nur bei konservativer Therapie.

Mit der Lokalisation oder Schwere der Fraktur waren keine Zusammenhänge zu entdecken (55).

Da demnach auch Calcium- und Phosphorkonzentration im Blut nach Ansicht der Mehrzahl der Autoren Auskunft über den Knochenstoffwechsel im Verlauf der Frakturheilung geben, wurden diese beiden Laborparameter ebenfalls bei der vorliegenden Arbeit als diagnostische Hilfsmittel herangezogen. Dabei ist von Vorteil, daß das bei der Szintigraphie

verwendete Technetium-99m-Methylen-diphosphonat zu keinen nachweisbaren Veränderungen des Calcium- und Phosphorspiegels im Blut führt (65).

6.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Interpretation der Ergebnisse ist nur mit Kenntnis des zeitlichen Ablaufs der sekundären Knochenbruchheilung bei der Ratte möglich.

Die Reizwirkung einer Fraktur löst eine Reaktion des hämatopoetischen Systems aus, so daß bereits 1 bis 3 Stunden nach dem Trauma mononukleäre Rundzellen aus dem Blut in das Hämatom der Frakturstelle wandern, sich dort vielfach teilen und zu Osteoblasten transformieren. Etwa 24 Stunden nach der Fraktur beginnt die Proliferation von ortsständigen Zellen des Periosts und der Subperiostalzone. Nach 48 Stunden kann man im Hämatombereich bereits die Bildung von Grundsubstanz erkennen (56). 3 bis 4 Tage nach dem Frakturtrauma kommt es zu einer ersten deutlichen Aktivität der alkalischen Phosphatase im neugebildeten Kallusgewebe, die im Verlauf der Frakturheilung ansteigt (73, 110, 137). Vom 5. Tag an kann man eine Verkalkung der Knorpel- und Grundsubstanz beobachten (56, 110). Der Calcium- und Phosphorgehalt im Kallus steigt vom Zeitpunkt der Fraktur drei Wochen lang gleichmäßig an (4, 83, 126) und nimmt auf diese Weise vom 5. bis zum 20. Tag um 50 % zu (97). Dabei erfolgt die maximale Ablagerung von Calcium und Phosphor in den Kallus während der 2. oder 3. Woche nach der Fraktur (6, 13, 14, 70, 83, 85, 125, 138). Während der ersten vier Wochen nach Fraktur besteht der Kallus hauptsächlich aus kartilaginösem und fibrösem Gewebe, das im weiteren Heilungsverlauf, beginnend vom Periostkragen in Richtung Kallusmitte, immer mehr von Knochengewebe ersetzt wird

(124). Nach 20 bis 30 Tagen wird der Kallus stabil (40), zu einem endgültigen Abschluß der Frakturheilung mit fester knöcherner Verbindung kommt es erst nach ca. zwei Monaten (134).

Bei der Literaturdurchsicht wird deutlich, daß sich vor allem in den letzten Jahren nur wenige Arbeiten mit dem Einfluß der Diathermie auf das Knochenwachstum bzw. die Heilung von Frakturen und Knochendefekten beschäftigten.

WISE et al. (140) konnten keinen positiven Effekt einer einmaligen Kurzwellen- bzw. Mikrowellentherapie auf das Knochenwachstum junger Ratten beobachten. Bei hohen Dosierungen kam es sogar zu Weichteilschäden und nachfolgenden Wachstumsstörungen.

Bei der Versuchsreihe von NICOLE (94), der experimentell gesetzte Defekte am Kaninchenknochen mit Kurzwellen behandelte, zeigten sich keine Unterschiede in der Kallusbildung zwischen Therapie- und Kontrollgruppe.

Auch beim Menschen konnte PIANI (100) mit Kurzwellentherapie keine bessere Frakturheilung erzielen und beobachtete manchmal sogar Verzögerungen der Knochenregeneration.

Dagegen werden in der Arbeit von GUARINI (54) über Gelenk- und Weichteilschäden sehr gute Therapieerfolge einer Kurzwellenapplikation bei Verrenkungen, Verstauchungen und Quetschungen beschrieben. Dabei kam es zu einer Verkürzung der Behandlungszeit mit verbesserten klinischen Ergebnissen.

Bei Versuchen zur Beeinflussung der Knochenbruchheilung an Kaninchen erzielte PINELLI (101) eine verbesserte Kallusbildung nach einer täglichen Kurzwellendurchflutung von fünf Minuten.

MARAGLIANO (84) berichtet über sehr gute Therapieerfolge bei der Nachbehandlung von Luxationen, Distorsionen sowie von endo- und periartikulären Frakturen mit Wärme, wobei er besonders die gute Schmerzlinderung betont.

Nach der Kurzwellentherapie von Knochendefekten beim Hund stellten WEINBERG und WARD (135) höhere Temperaturen im Knochen als im umliegenden Gewebe fest. Die histologische Aufarbeitung ergab bei den Versuchstieren eine Beschleunigung der Kallusbildung mit besserer Durchbauung des Defektes als bei den Kontrolltieren.

Zu ebenfalls positiven Ergebnissen kamen RICHARDS und STOFER (105) bei ihren Untersuchungen. Es stellte sich heraus, daß eine kontrollierte Wärmezufuhr bei jungen Ratten bzw. Hunden zu einem vermehrten Längen- und Dickenwachstum der jeweiligen Knochen führte. In einem Anschlußversuch wurde dann der Effekt einer Wärmebehandlung bei Hunden mit frakturierten Femurknochen überprüft. Es zeigte sich ebenfalls ein Therapieerfolg mit vermehrter Kallusbildung und soliderer knöcherner Verbindung im Gegensatz zur nicht erwärmten Seite.

Auch EAGLESON et al. (35) untersuchten in einer größeren Studie den Einfluß von Wärme auf die Reparationsprozesse bei der Frakturheilung. Sie osteotomierten Tibiaknochen bei Hunden und erwärmten die Frakturen mit Hilfe eines Widerstandsdrahtes um ungefähr 2° Celsius. Dabei stellte sich nach mehreren Wärmeapplikationen eine deutlich vermehrte Kallusbildung der therapierten Knochen heraus, wobei sich jedoch histologisch keine signifikanten qualitativen Unterschiede feststellen ließen.

Erwähnenswert ist ebenfalls die Veröffentlichung von MOSTAFA et al. (90), die sich mit dem Einfluß der Außentemperatur auf die Heilung von Schwanzwirbelfrakturen bei

jungen Ratten befaßt. Eine Erhöhung der Umgebungstemperatur auf 33° C im Vergleich zur Zimmertemperatur (21°) hatte dabei eine Beschleunigung der Reparationsvorgänge zur Folge.

KÜNTSCHER (78) prägte den Begriff "thermischer Kallus", indem er experimentell nachwies, daß Kallusgewebe durch einen thermischen Reiz entstehen kann. Zu diesem Zweck wurden in die Markhöhle eines Knochens elektrisch geheizte Drahtspiralen aus nichtrostendem Stahl oder Platin eingeführt. Um einen positiven Effekt zu erzielen, mußte die Erwärmung jedoch mindestens 20 Minuten lang durchgeführt und eine Temperaturerhöhung auf über 40° C erreicht werden. Es ist jedoch fraglich, ob eine Wärmeapplikation bei einem nicht frakturgeschädigten Knochen dieselbe Wirkung auf die Kallusbildung hat wie auf die Reparationsvorgänge bei der Frakturheilung.

Die neueste Arbeit über den Einfluß einer Hochfrequenz-Thermotherapie auf die Knochenbruchheilung wurde von BABAYAN et al. (5) verfaßt. Bei diesem Versuchsansatz wurden Kaninchen nach Osteotomie und Marknagelung der Tibia am 3. postoperativen Tag mit Mikrowellen bestrahlt. Im Abstand von jeweils 48 Stunden folgten vier weitere Behandlungen mit dem Mikrowellengerät. Die Auswertung ergab nach 14 bzw. 16 Tagen eine wesentlich bessere Zugbelastbarkeit der bestrahlten Knochen im Vergleich zu den Kontrollen.

Bei der Analyse der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse bedürfen vor allem die signifikanten Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrolltieren am 10. postoperativen Tag einer Erklärung.

Zu diesem Zeitpunkt der Frakturheilung ist bei der Ratte die Vaskularisierung der Fragmentenden stark ausgeprägt

(39, 142). Es überwiegen laut ENNEKING (39) die resorptiven Umbauvorgänge mit starker Osteoklastentätigkeit nach vorhergehenden Aufbauprozessen mit Knorpelbildung und Osteoblasteninvasion. Diese Beobachtung wurde von KOLLMER und MÄRKEL (75) bestätigt. Auch die Untersuchungen von SOLHEIM (125) zeigen, daß der Rattenkallus am 10. postoperativen Tag eine geringe Mineralisation aufweist.

Möglicherweise deutet die in der vorliegenden Arbeit festgestellte signifikante Erniedrigung der alkalischen Phosphataseaktivität bei den Therapietieren am 10. postoperativen Tag darauf hin, daß die Wärmewirkung der Kurzwellentherapie zu einer Hyperämisierung im Frakturbereich führt und damit die resorptiven Prozesse und die Osteoklastentätigkeit verstärkt. Diese bei der sekundären Knochenbruchheilung erforderliche Resorption der Fragmentenden führt zu einer Abnahme der dynamischen Gewebsdehnung und ermöglicht dadurch die Frakturheilung (99).

Da sich Knochenabbauprozesse durch eine erhöhte Phosphorkonzentration im Blut ausdrücken (48), bestärkt die signifikante Erhöhung des Plasmaphosphorspiegels bei den Therapietieren am 10. postoperativen Tag die Vermutung, daß durch die Kurzwellen-Diathermie die Resorption unterstützt und weniger Phosphor in das Kallusgewebe eingebaut wird. Das beobachtete gegensinnige Verhalten von alkalischer Phosphatase und Phosphor im Blut wurde bereits von HUNSBERGER und FERGUSON (64) beschrieben.

Ebenso unterstützt die am 10. postoperativen Tag beobachtete, leicht verminderte Zugfestigkeit der therapierten Knochen die These einer Resorptionsförderung durch die Kurzwellentherapie. Auch KÜNTSCHER (78) stellte eine mechanische Schwächung des Kallus bei der resorptiven Phase der Knochenbruchheilung fest, mit einer Herabsetzung

der Biegefestigkeit bis zu einem Drittel der ursprünglichen Belastbarkeit.

Zu diesen Ergebnissen steht auch die signifikant vermehrte Tc-99m-MDP-Anreicherung im Kallus der Therapiegruppe nicht im Gegensatz, da dieses osteotrope Radiopharmakon unspezifisch eine gesteigerte Stoffwechselaktivität im Knochengewebe, sowohl der Osteoblasten als auch der Osteoklasten, durch eine erhöhte Speicherung anzeigt.

Der Knochenresorption wird eine große Bedeutung als "Reiz für die Knochenneubildung" zugeschrieben (46, 78, 99, 103). Damit ließe sich die Tatsache erklären, daß bei der Therapiegruppe die Zugfestigkeit des Kallus vom 10. auf den 20. postoperativen Tag bedeutend mehr zunimmt als bei der Kontrollgruppe. Der Schluß liegt nahe, daß durch die Förderung der resorptiven Prozesse die nachfolgenden Mineralisierungsvorgänge eher einsetzen und dadurch die Frakturheilung insgesamt beschleunigt wird. So ist die mechanische Belastbarkeit der therapierten Knochen am 20. postoperativen Tag um 14 % und am 30. Tag nach Osteotomie um 13 % größer als bei den unbehandelten Knochen, eine Differenz, die sich zwar nicht statistisch absichern läßt, aber doch für eine Beschleunigung der Konsolidierungsvorgänge spricht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten von BABAYAN et al. (5), die nach mehrmaligen Mikrowellenbestrahlungen von osteotomierten Kaninchen-tibiae ebenfalls eine bessere Zugbelastbarkeit der therapierten Knochen feststellten. Auch die vergleichsweise erhöhten Impulsratenquotienten der Therapietiere am 20. und 30. postoperativen Tag könnten in der Richtung interpretiert werden, daß es nach der resorptiven Phase zu vermehrter osteogenetischer Aktivität im Kallus der Therapietiere kommt.

Insgesamt zeigt die Technetiumanreicherung von Therapie- und Kontrolltieren denselben Verlauf wie bei HELLERER et al. (59) mit einem Maximalwert am 20. postoperativen Tag. Die abfallende Tendenz der Werte am 30. Tag nach Osteotomie bestätigt die Ergebnisse von CREUTZIG et al. (29), die mit der abnehmenden Knochenneubildung im Verlauf der Frakturheilung auch eine Abnahme der Aktivitätseinlagerung in den Kallus beobachteten. Jedoch deuten die noch über die Werte des 5. postoperativen Tages erhöhten Impulsratenquotienten an, daß zu diesem Zeitpunkt die Frakturheilung noch nicht abgeschlossen ist.

Bei einer vermehrten Anreicherung von Radionukliden im Knochengewebe muß auch die Möglichkeit von falsch positiven Werten durch eine entzündliche Reaktion erwogen werden. Dies trifft bei der vorliegenden Versuchsreihe jedoch nicht zu, da die Versuchstiere mit äußeren Anzeichen einer Infektion von der Auswertung ausgeschlossen wurden und auch die histologische Aufarbeitung der Knochenpräparate keinen Anhalt für eine Entzündungsreaktion ergab.

Die Schwankungen der in dieser Arbeit ermittelten alkalischen Phosphataseaktivität im Plasma über den Versuchszeitraum können mit dem phasenhaften Verlauf der Kallusbildung erklärt werden, bei dem sich anorganische Mineralisation und Resorption periodisch abwechseln (129). Auch bei FALTER et al. (41) ist der Kurvenverlauf des alkalischen Serumphosphatasespiegels durch starke Schwankungen gekennzeichnet, mit Höchstwerten am 15. und 50. postoperativen Tag.

Die Tatsache, daß bei diesem Versuch die Calciumkonzentration im Plasma einen gleichmäßigen Verlauf während der Frakturheilung zeigt, spricht für die Behauptung von LE-MAIRE (80), daß sich bei der Knochenbruchheilung zwar lo-

kale Veränderungen des Calciumgehalts in der frakturierten Rattentibia abspielen, diese sich jedoch nicht in einer Veränderung des Serumcalciumspiegels ausdrücken. So wird bei der Mineralisation einer Femurfraktur der Ratte nur die relativ geringe Menge von 0,72 mg Calcium pro Tag benötigt (6). Auch STRUCK et al. (129) fanden nach operativer Versorgung eines Knochenbruchs beim Hund keine signifikanten Änderungen des Serumcalciumspiegels. WITKOWSKY (141) stellte nach einer Osteotomie der Kaninchentibia eine sehr geringe Schwankungsbreite der Calciumwerte im Serum fest. Möglicherweise ist ein weiterer Grund für die Konstanz der Calciumkonzentration im Plasma während der Frakturheilung, daß diese durch Hormoneinwirkung und einen komplexen Gleichgewichtsmechanismus zwischen Resorption, Ausscheidung und Pufferkapazität des Knochens streng reguliert wird (16).

Im Gegensatz dazu kann die Phosphorkonzentration im Serum größeren Schwankungen unterworfen sein (16), was sich in diesem Versuch bestätigte. Auch ANNERSTEN (4) fand während der Frakturheilung Veränderungen des Phosphorspiegels, nicht jedoch der Calciumkonzentration. So wird laut KUHNAU (77) mehr Phosphor in das Kallusgewebe eingelagert als zur Mineralisation benötigt wird. Der vermehrte Einbau von Phosphor in das Kallusgewebe beruht offenbar auf der Synthese organischer Phosphorverbindungen, neben Ribonucleinsäuren in erster Linie energiereichen Verbindungen vom Typ des Adenosintriphosphats, während der Frühstadien der Frakturheilung. Dieses Phänomen und eine Verminderung der Mineralsalzeinlagerung im späteren Verlauf der Reparationsprozesse (70) erklärt die hohe Phosphorkonzentration im Plasma am 30. postoperativen Tag bei Therapie- und Kontrolltieren. Auch bei FALTER et al. (41) machte sich gegen Ende der Untersuchungsperiode ein Anstiegstendenzen des Serumphosphorspiegels bemerkbar.

Die zusammenfassende Betrachtung der bei dem durchgeführten Versuch erzielten Resultate macht eine positive Wirkung der Kurzwellentherapie auf die Frakturheilung deutlich. Diese tierexperimentell ermittelten Ergebnisse sind jedoch nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Zwar gleicht sich der charakteristische Verlauf der Knochenbruchheilung und damit die Reihenfolge der verschiedenen ineinandergreifenden Prozesse bei allen Säugern, doch weist die Geschwindigkeit der Reparationsvorgänge Unterschiede auf (87).

Die Erkenntnisse, die in dieser Arbeit gesammelt wurden, sollen als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen. Möglicherweise liefert dabei die Anwendung der Kurzwellen-Diathermie bei Störungen der Frakturheilung noch deutlichere Ergebnisse als bei der Therapie von gesunden Versuchstieren mit normaler Stoffwechselleistung.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluß der Kurzwellen-Diathermie auf die sekundäre Frakturheilung im Tierexperiment zu überprüfen.

Bei 160 Sprague-Dawley-Ratten wurde die rechte Tibia osteotomiert und mit einer lockeren Markraumschienung versorgt. Die Versuchstiere wurden anschließend nach dem Zufallsprinzip einer Therapie- und Kontrollgruppe zugeteilt.

Zur Erzeugung des hochfrequenten Feldes wurde die Spulenfeldmethode verwendet. Ab dem 3. postoperativen Tag wurden die Versuchstiere in 48stündigem Abstand jeweils 15 Minuten lang mit Kurzwellen behandelt.

Zur Objektivierung des Therapieerfolges wurde 5, 10, 20 und 30 Tage nach der Operation die Tc-99m-MDP-Anreicherung in der Tibia in Form des sogenannten Impulsratenquotienten ermittelt, die Zugfestigkeit des Kallus überprüft und die Konzentration von alkalischer Phosphatase, anorganischem Phosphor und Calcium im Plasma bestimmt. Die statistische Prüfung der erzielten Befunde erfolgte anhand des t-Testes nach STUDENT.

Am 10. postoperativen Tag ließen sich signifikante Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrolltieren feststellen. Dabei waren bei den Therapietieren der Impulsratenquotient ($p < 0,05$) und der Plasmaspiegel des anorganischen Phosphors ($p < 0,05$) erhöht, die alkalische Phosphataseaktivität im Plasma ($p < 0,01$) dagegen erniedrigt.

Am 20. und 30. postoperativen Tag fanden sich bei den Therapietieren eine bessere Zugbelastbarkeit und ein höherer

Impulsratenquotient als bei den Kontrolltieren, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Vermutung liegt nahe, daß die Kurzwellen-Diathermie durch Hyperämisierung des Gewebes und Steigerung des Stoffwechsels im Frakturbereich die resorptiven Prozesse im Frühstadium der Knochenbruchheilung (10. postoperativer Tag) unterstützt und auf diese Weise die Frakturheilung insgesamt beschleunigt.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) AIGNER, E., KARPf, P.M.: Aussagekraft experimenteller Untersuchungen der Knochenneufornation dargestellt an einem radiologischen Modell nach Anabolikum- und Calcitoninapplikation. in: Hackenbroch, M., Refior, H.J., Jäger, M. (Hrsg.): Osteogenese und Knochenwachstum. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1982, 82-90
- (2) ALLGÖWER, M., SEGMÜLLER, G.: Zum Problem der medikamentösen Beeinflussung der Knochenbruchheilung. Hefte Unfallheilkd. 91, 83-90 (1967)
- (3) ANGER, K.: Möglichkeiten und Grenzen einer quantifizierenden Knochenszintigraphie. Med. Welt 28, 61-67 (1977)
- (4) ANNERSTEN, S.: Experimentelle Untersuchungen über die Osteogenese und die Biochemie des Frakturkallus. Acta Chir. Scand. Suppl. 60, 1-181 (1940)
- (5) BABAYAN, R., HAHN, W., BENSIEN, H.: Mikrowellen und Knochenbruchheilung. Med. Welt 30, 1224-1226 (1979)
- (6) BAUER, G.C.: Rate of Bone Salt Formation in a Healing Fracture Determined in Rats by Means of Radio-calcium. Acta Orthop. Scand. 23, 169-191 (1954)
- (7) BECKER, W., DREYER, J., GEORGI, P.: Wert der Szintigraphie bei Frakturen und Pseudarthrosen. Hefte Unfallheilkd. 117, 242-246 (1974)
- (8) BESSEY, O.A., LOWRY, O.N., BROCK, M.J.: A Method for the Rapid Determination of Alkaline Phosphatase with Fine Cubic Millimeters of Serum. J. Biol. Chem. 164, 321 (1946)
- (9) BESSLER, W.: Bedeutung szintigraphischer Untersuchungen für die Beurteilung von Folgezuständen nach Frakturen und Knochenoperationen. Langenbecks Arch. Chir. 327, 146-152 (1970)
- (10) BESSLER, W.: Röntgenologische und szintigraphische Diagnose von Skeletterkrankungen im Vergleich zur alkalischen Phosphataseaktivität im Serum. Schweiz. Med. Wochenschr. 104, 333-340 (1974)

- (11) BIRZLE, H., BERGLEITER, R., KUNER, E.H.: Traumatologische Röntgendiagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972
- (12) BODANSKY, A., JAFFE, H.L.: Phosphatase Studies: Serum Phosphatase in Diseases of the Bone. Interpretation and Significance.
Arch. Intern. Med. 54, 88-110 (1934)
- (13) BOHR, H.H.: Studies on Fracture Healing.
J. Bone Joint Surg. 37-A, 327-337 (1955)
- (14) BOHR, H.H., SORENSEN, A.H.: Study of Fracture Healing by Means of Radio-Active Tracers.
J. Bone Joint Surg. 32-A, 567-574 (1950)
- (15) BOLGER, J.T.: Heterotopic Bone Formation and Alkaline Phosphatase.
Arch. Phys. Med. Rehabil. 56, 36-39 (1975)
- (16) BORLE, A.B., NORDIN, B.E.C., COURVOISIER, B.: Der Phosphor-Calcium-Stoffwechsel.
Documenta Geigy: Acta clinica Nr. 2 - p. 122 (1963)
- (17) BOTTERELL, E.H., KING, E.J.: Phosphatase in Fractures.
Lancet 1, 1267-1270 (1935)
- (18) BOURNE, G.H.: The Distribution of Alkaline Phosphatase in Various Tissues.
Q. J. Exp. Physiol. 32, 1 (1943)
- (19) BOURNE, G.H.: Some Experiments on Possible Relationship between Vitamin C and Calcification.
J. Physiol. (Lond.) 102, 319-328 (1943)
- (20) BREUER, J., STUCKY, W.: Enzymaktivitäten im Serum und Plasma von Mensch, Hund und Ratte sowie deren Veränderungen beim Aufbewahren des Blutes.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 13, 355-360 (1975)
- (21) BÜLL, U.: Problematik der Knochenszintigraphie.
Med. Welt 28, 68-72 (1977)
- (22) BÜLL, U., FREY, K.W.: Untersuchungen zur Knochenanreicherung von ^{99m}Tc -Pyrophosphat, ^{99m}Tc -Polyphosphat und Radiostrontium.
Fortschr. Röntgenstr. 119, 569-577 (1973)
- (23) BÜLL, U., BALSER, D., FREY, K.W.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur Verteilung

von ^{99m}Tc -Pyrophosphat, ^{99m}Tc -Diphosphonat und ^{85}Sr .

Fortschr. Röntgenstr. 120, 481-488 (1974)

- (24) CHARKES, N.D., SKLAROFF, D.M., YOUNG, J.: The Pathologic Basis of the Strontium Bone Scan.
J. Am. Med. Assoc. 206, 2482 (1968)
- (25) CHRISTENSEN, S.B., KROGSGAARD, O.W.: Localization of Tc- 99m MDP in Epiphyseal Growth Plates of Rats.
J. Nucl. Med. 22, 237-245 (1981)
- (26) CLOETENS, R.: Über den Aktivierungsmechanismus der alkalischen Phosphatase II durch Metallionen.
Biochem. Z. 307, 352 (1941)
- (27) COPP, D.H., GREENBERG, D.M.: Studies on Bone Fracture Healing.
J. Nutr. 29, 261-267 (1945)
- (28) CREUTZIG, H.: Welche Bedeutung hat die Knochenszintigraphie bei der Frakturheilung?
Röntgenpraxis 33, 35-41 (1980)
- (29) CREUTZIG, H., CREUTZIG, A., GERDTS, K.-G., GREIF, E., ECKHARDT, W.: Vergleichende Untersuchungen mit osteotropen Radiopharmaka. I. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Anreicherung von ^{18}F , ^{85}Sr und ^{99m}Tc -EHDP.
Fortschr. Röntgenstr. 123, 137-143 (1975)
- (30) CZERWECK, H., BLEUEL, H.: Normal Values of Alkaline Phosphatase, Glutamic Oxaloacetic Transaminase and Glutamic Pyruvic Transaminase in the Serum of Experimental Animals Using Optimised Methods, and the Effects of Haemolysis on the Values.
Exp. Pathol. 19, 161-163 (1981)
- (31) DE LAND, F.H., TILDEN, R.C., JACKSON, J., ENNEKING, W.F., MC VEY, J.M.: Cellular Location of ^{99m}Tc -Polyphosphate.
J. Nucl. Med. 14, 390 (1973)
- (32) DREXEL, H.: Theoretische und praktische Gesichtspunkte zur Behandlung mit Kurzwellen, Dezimeterwellen und Mikrowellen.
Forum prakt. Arzt. 4, 8-11 (1970)
- (33) DREXEL, H.: Hochfrequenz-, Ultrahochfrequenz-, Mikrowellentherapie.
Heilkunst 83, 259-266 (1970)

- (34) DULCE, H.-J.: Zur Biochemie der Verknöcherung, III. Mineralgehalt, Grundsubstanzzusammensetzung und Enzymaktivitäten im Callusgewebe und in rachitischen Knochen von Ratten. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 320, 1-10 (1960)
- (35) EAGLESON, W.M.; DECKERT, K.J., TOWNSEND, E.E., ARNOTT, J.R.: The Effect of Heat on the Healing of Fractures. Can. Med. Assoc. J. 97, 274-280 (1967)
- (36) EDDY, W.H., HEFT, H.L.: The Relation of Fracture Healing to the Inorganic Phosphorus of the Blood Stream. J. Biol. Chem. 55, 12 (1923)
- (37) EDEL, H.: Fibel der Elektrodiagnostik und Elektrophysiotherapie. Theodor Steinkopff Verlag, Dresden 1973
- (38) EDER, M., GEDIGK, P. (Hrsg.): Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1975
- (39) ENNEKING, W.F.: The Repair of Complete Fractures of Rat Tibias. Anat. Rec. 101, 515-538 (1948)
- (40) FALKENBERG, J.: An Experimental Study of the Rate of Fracture Healing as Assessed from the Tensile Strength and ⁸⁵Sr-Activity to the Callus with Special Reference to the Effect of Intramedullary Nailing. Acta Orthop. Scand. Suppl. 50, 1-98 (1961)
- (41) FALTER, E.W., HELLERER, O., AIGNER, R., BRÜCKNER, W.L.: Klinisch-chemische Serumbefunde nach experimenteller Fraktursetzung und Calcitonin-Behandlung. Langenbecks Arch. Chir. 356, 71-76 (1982)
- (42) FALTER, E.W., HELLERER, O., AIGNER, R., BRÜCKNER, W.L.: Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß von Calcitonin auf die sekundäre Knochenbruchheilung. Langenbecks Arch. Chir. 356, 77-81 (1982)
- (43) FISCHER, E.: Strahl. 77, 131 (1948)

- (44) FLEISCH, H., NEUMANN, W.F.: On the Role of Phosphatase in the Nucleation of Calcium Phosphate by Collagen.
Am. Chem. Soc. 82, 3783 (1960)
- (45) FRANCIS, M.D.: The Inhibition of Calcium Hydroxyapatite Crystal Growth by Polyphosphonates and Polyphosphates.
Calcif. Tissue Res. 3, 151 (1969)
- (46) FROST, H.M.: The Bone Dynamics in Osteoporosis and Osteomalacia.
Springfield, J 11: CH.C. Thomas, 1966
- (47) FUEGER, G.: Möglichkeiten und Grenzen der Szintigraphie bei Frakturen.
Hefte Unfallheilkd. 117, 271-272 (1974)
- (48) GEISER, M.: Beiträge zur Biologie der Knochenbruchheilung.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1963
- (49) GENANT, H.K., BAUTOVICH, G.J., SINGH, M.: Bone Seeking Radionuclides: An in Vivo Study of Factors Effecting Skeletal Uptake.
Radiology 113, 373-382 (1974)
- (50) GEORGI, P., SINN, H., MATZKAU, S., MAIER-BORST, W., BAHK, Y.W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Knochenszintigraphie.
Nuklearmedizin 9, 194-201 (1972)
- (51) GERSON, B.D., DORFMAN, H.D., NORMAN, A., MANKIN, H.J.: Patterns of Localization of 85-Strontium in Osteosarcoma.
J. Bone Joint Surg. 54-A, 817 (1972)
- (52) GÖRDES, W., JÄGER, M.: Die Problematik bei und nach Plattenfixation langer Röhrenknochen im Experiment und in tierexperimentellen Untersuchungen.
Hefte Unfallheilkd. 129, 41-45 (1977)
- (53) GROSHEV, E.J., JUDKEVITSCH, Z.G.: Aktivität der alkalischen Phosphatase und Konzentration von anorganischem Phosphat bei Frakturen der langen Röhrenknochen.
J. Biol. Chem. 18, 869 (1961)
- (54) GUARINI: Arch. di Radiol., 354 (1940)
- (55) GYÖRGY, P., SULGER, E.: Beitrag zur klinischen Bedeutung des Blutphosphates, mit besonderer

Berücksichtigung der Frakturheilung.
Z. Ges. Exp. Med. 45, 224-233 (1925)

- (56) HAUSS, W.H., SCHMITT, G., KNOCH, H., WINTER, R.,
MÜLLER, U.S.: Über die Callusbildung nach
Knochenbruch.
Chirurg 44, 263-268 (1973)
- (57) HAZEN, C.E.: Biochemical Study of Bone and Callus
in Fractures.
Surg. Gynecol. Obstet. 87, 387 (1948)
- (58) HEIMANN, D., KELLER, R., SCHLACHETZKI, J.: Über das
Verhalten der alkalischen Serumphosphatase wäh-
rend der Frakturheilung.
Monatsschr. Unfallheilkd. 76, 168-174 (1973)
- (59) HELLERER, O., BRÜCKNER, W.L., AIGNER, R., WESTERBURG,
K.W., KLEINSCHMIDT, J.: Modell zum Studium von
Einflüssen auf die Frakturheilung. Tierexperimen-
telle Untersuchungen.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl., 189-192 (1979)
- (60) HELLERER, O., BRÜCKNER, W.L., FREY, K.W., WESTER-
BURG, K.W., KLESSINGER, U.: Fracture Healing
under Factor XIII Medication.
Arch. Orthop. Trauma. Surg. 97, 157-159 (1980)
- (61) HODSON, A.W., LATNER, A.L., RAINE, L.: Isoenzymes
of Alkaline Phosphatase.
Chir. Chim. Acta 7, 255 (1962)
- (62) HOSKING, D.J.: Changes in Serum Alkaline Phosphatase
after Femoral Fractures.
J. Bone Joint Surg. 60-B, 61-65 (1978)
- (63) HUGHES, S., KHAN, R., DAVIES, R., LAVENDER, P.:
The Uptake by the Canine Tibia of the Bone-
Scanning Agent ^{99m}Tc -MDP before and after an
Osteotomy.
J. Bone Joint Surg. 60-B, 579-582 (1982)
- (64) HUNSBERGER, A.J., FERGUSON, L.K.: Variations in
Phosphatase and in Inorganic Phosphorus in
Serum during Fracture Repair.
Arch. Surg. 24, 1052-1060 (1932)
- (65) IRVING, J.T., SCHIBLER, D., FLEISCH, H.:
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122, 852 (1966)
- (66) JÄGER, M., DIETSCHI, C., UNGETHÜM, M.: Über das Ver-
halten der unversehrten und durchbohrten Ti-
bia bei Biegebeanspruchung.
Arch. Orthop. Unfallchir. 76, 188 (1973)

- (67) JÄGER, M., GÖRDES, W., KOSSYK, W., UNGETHÜM, M.:
Bruchfestigkeitsuntersuchungen bei konservativ
und operativ behandelten Osteotomien der Ka-
ninchen-Tibia.
Unfallheilkunde 79, 193-201 (1976)
- (68) JORNS, G.: Hebung der Abwehrkräfte durch Kurzwellen-
behandlung.
Med. Klin. 50, 881-883 (1955)
- (69) JORNS, G., WAGNER: zitiert in THOM, H. (133)
- (70) KARCHER, H.: Der Calcium- und Phosphorstoffwechsel
bei der normalen und gestörten Knochenbruch-
heilung sowie in frischen und konservierten
Transplantaten.
Langenbecks Arch. Chir. 275, 1-49 (1953)
- (71) KAY, H.D.: Plasma Phosphatase. The Enzyme in Disease,
Particularly in Bone Disease.
J. Biol. Chem. 89, 249-266 (1930)
- (72) KEBBEL, W., KRAUSE, W., PÄTZOLD, J.: Energieverteil-
ung in Fett-Muskel-Schichten bei Behandlung
mit längeren Dezimeterwellen im Vergleich mit
den bisher in der Therapie angewendeten Hoch-
frequenz-Verfahren.
Elektromedizin 9, 171-179 (1964)
- (73) KERN, E.S., WELLER, S., LOCH, H., GRUBER, R.: Unter-
suchungen zum Verhalten der alkalischen Serum-
phosphatase während der Frakturheilung.
Monatsschr. Unfallheilkd. 68, 313-320 (1965)
- (74) KLEMS, H., WEIGERT, M., VENOHR, H.: Szintigraphische
Kontrollen der Elektrocallusbildung nach Osteo-
tomie der Kaninchentibia.
Hefte Unfallheilkd. 117, 247-251 (1974)
- (75) KOLLMER, W.E., MÄRKL, R.: Die Mineralablagerung in
Knochentransplantaten und Frakturcallus der
Maus während der Heilungsphase.
Arch. Orthop. Unfallchir. 86, 85-94 (1976)
- (76) KRIEGEL, H.: Pharmakologische und biokinetische Da-
ten bei Verwendung von ^{99m}Tc -markierten Phos-
phatverbindungen.
Med. Welt 28, 55-60 (1977)
- (77) KÜHNAU, J.: Die Kallusbildung als biochemisches Pro-
blem.
MMW 12, 405-407 (1957)

- (78) KÜNTSCHER, G.: Das Kallus-Problem.
Prakt. Chir. 86, 1-148 (1970)
- (79) LEHMANN, J.F., WARREN, C.G., SCHAM, S.M.: Therapeutic Heat and Cold.
Clin. Orthop. 99, 207-245 (1974)
- (80) LEMAIRE, R.G.: Calcium Metabolism in Fracture Healing. An Experimental Kinetic Study in Rats, Using ⁴⁵Ca.
J. Bone Joint Surg. 48-A, 1156-1170 (1966)
- (81) LEONHARDT, H.: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974
- (82) MAJNO, G., ROUILLIER, C.: Die alkalische Phosphatase in der Biologie des Knochengewebes.
Virchows Arch. Pathol. Anat. 321, 1 (1951)
- (83) MAC DONALD, N.S., LORICK, P.C., PETRIELLO, L.I.: Healing Bone Fractures and Simultaneous Administration of Radioisotopes of Sulfur, Calcium and Yttrium.
Am. J. Physiol. 191, 185-188 (1957)
- (84) MARAGLIANO, V.: Die Marconitherapie bei Gelenkerkrankungen.
Wien. Med. Wochenschr. 87, 756-757 (1937)
- (85) MARSHAK, A., BYRON, R.L.: A Method for Studying Healing of Bone.
J. Bone Joint Surg. 27, 95-104 (1945)
- (86) MC LEAN, F.C., URIST, M.R.: Bone. An Introduction to the Physiology of Skeletal Tissue.
Sec. Ed., Univ. Chicago Press, Chicago and London (1961)
- (87) MC LEAN, F.C., URIST, M.R.: Healing of Fractures.
Univ. Chicago Press, 200-214 (1968)
- (88) MITCHEL, C.L.: Serumphosphatase in Fracture Repair.
Am. Surg. 104, 304-311 (1936)
- (89) MOORHEAD, J.J., SCHMITZ, H.W., CUTTER, L., MEYERS, V.C.:
J. Biol. Chem. 55, 884 (1923)
- (90) MOSTAFA, A.G., EL ATTAR, S., MILI, F., WRIGHT, E.A.: The Effect of Environmental Temperature on the Rate of Healing of Fractures in Tail Vertebrae of Mice.
J. Bone Joint Surg. 62-B, 102-103 (1980)

- (91) MÜLLER, M.E., PERREN, S.M.: Callus und primäre Knochenheilung.
Monatsschr. Unfallheilkd. 75, 442-454 (1972)
- (92) MURRAY, C.R.: Repair of Fractures.
Minn. Med. 13, 137-153 (1930)
- (93) NEUGEBAUER, W., KÜPER, K., FLACH, A., SCHIPPERT, W.:
Der Wert szintigraphischer Untersuchungsverfahren mit ^{99m}Tc bei Epiphysenfugenverletzungen.
Aktuel. Traumatol. 11, 217-224 (1981)
- (94) NICOLE, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Kallusbildung.
Helv. Chir. Acta 12, 556-563 (1945)
- (95) PARADIS, G.R., KELLY, P.J.: Blood Flow and Mineral Deposition in Canine Tibial Fractures.
J. Bone Joint Surg. 57-A, 220-226 (1975)
- (96) PEDEN, O.D.: Plasma Phosphatase and Phosphorus during the Healing of Fractures in Children.
Arch. Dis. Child. 12, 87 (1937)
- (97) PENTTINEN, R.: Biochemical Studies on Fracture Healing in the Rat, with Special Reference to the Oxygen Supply.
Acta Chir. Scand. Suppl. 432, 1-32 (1972)
- (98) PEREZ, R., COHEN, Y., HENRY, R.: A New Radiopharmaceutical for ^{99m}Tc Bone Scanning (Abstract).
J. Nucl. Med. 13, 788-789 (1972)
- (99) PERREN, S.M., CORDEY, I.: Die Gewebsdifferenzierung in der Frakturheilung.
Unfallheilkunde 80, 161-164 (1977)
- (100) PIANI: zitiert in SCHLIEPHAKE, E. (112)
- (101) PINELLI: Scr. Ital. Radiobiol. 9, 157 (1942)
- (102) RACHOR, B., SCHNIZER, W.: Thermotherapie - Verfahren, Indikationen und Therapie.
Z. Allg. Med. 57, 1501-1509 (1981)
- (103) RASMUSSEN, H., BORDIER, P.: The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease.
Baltimore: Williams & Wilkins, 1974
- (104) RENTSCH, W.: Taschenbuch der Kurzwellentherapie einschließlich Mikrowellentherapie.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1965

- (105) RICHARDS, V., STOFER, R.: The Stimulation of Bone Growth by Internal Heating.
Surgery 46, 84-96 (1959)
- (106) RICK, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie.
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1976
- (107) ROBISON, R.: The Possible Significance of Hexose-phosphoric Esters in Ossification.
Biochem. J. 17, 268 (1923)
- (108) ROBISON, R., SOAMES, K.: The Possible Significance of Hexosephosphoric Esters in Ossification; The Phosphoric Esterase of Ossifying Cartilage.
Biochem. J. 18, 740 (1924)
- (109) ROSENTHALL, L., KAYE, M.: Technetium-99m-Pyrophosphates Kinetics and Imaging in Metabolic Bone Disease.
J. Nucl. Med. 16, 33-39 (1975)
- (110) ROSIN, A.: Über das Verhalten der alkalischen Phosphatase im Frakturcallus der Ratte.
Acta Anat. 16, 29-44 (1952)
- (111) SCHENK, R.K., WILLENEGGER, H.R.: Zur Histologie der primären Knochenheilung.
Unfallheilkunde 80, 115-160 (1977)
- (112) SCHLIEPHAKE, E.: Kurzwellentherapie - Die medizinische Anwendung elektrischer Höchstfrequenzen.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1960
- (113) SCHMID, M.A.: Das Verhalten der alkalischen Serumphosphatase im Verlauf der Knochenbruchheilung.
Bruns' Beitr. Klin. Chir. 186, 104-113 (1953)
- (114) SCHMITT, O.: Über das Verhalten der alkalischen Phosphataseaktivität bei Erwachsenen und Kindern nach Osteotomien.
Z. Orthop. 113, 1096-1100 (1975)
- (115) SCHNIZER, W.: Physiologische Wirkungen der Hochfrequenztherapie.
Vortrag anlässlich der Kurswoche Elektromedizin im Rahmen der Weiterbildung zum Erwerb der Zusatzbezeichnung "Physikalische Medizin", München, Januar 1982
- (116) SCHWAIGER, M., RODECK, G., STAIB, S.: Kurzes Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969

- (117) SCHWEIBERER, L., LINDEMANN, M.: Infektion nach Marknagelung.
Chirurg 44, 542-548 (1973)
- (118) SEMB, T.H., GUDMUNDSON, C.R., WESTLIN, N.E., HALLANDER, L.B.: Alkaline Phosphatase Activity and Isoenzymes in Experimental Fractures.
Chir. Chim. Acta 31 (1971)
- (119) SHARLAND, D.E., OVERSTALL, P.W.: Alkaline Phosphatase: Changes in Serum Levels after a Fracture.
Brit. Med. J. I. 6113, 620 (1978)
- (120) SIEBER, E.: Bedeutung der alkalischen Serumphosphataseuntersuchung im Verlauf der Knochenbruchheilung.
Zentralbl. Chir. 78, 1583-1590 (1953)
- (121) SIEGEL, B.A., DONOVAN, R.L., ALDERSON, P.O.: Skeletal Uptake of ^{99m}Tc -Diphosphonate in Relation to the Local Bone Blood Flow.
Radiology 120, 121-123 (1976)
- (122) SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976
- (123) SILBERSTEIN, E.B., FRANCIS, M.D., TOFE, A.J., SLOUGH, C.L.: Distribution of ^{99m}Tc -Sn-Diphosphonate and Free ^{99m}Tc -Pertechnate in Selected Soft and Hard Tissue.
J. Nucl. Med. 16, 58-61 (1975)
- (124) SLÄTIS, P., ROKKANEN, P.: The Normal Repair of Experimental Fractures. A Histo-quantitative Study of Rats.
Acta Orthop. Scandinav. 36, 221-229 (1965)
- (125) SOLHEIM, K.: Fracture Healing in Rats Studied with Radioactive Phosphorus.
Acta Chir. Scand. 129, 131-138 (1965)
- (126) STEIER, A., CEDALIA, I., SCHWARZ, A., RODAN, A.: Effect of Vitamin D_2 and Fluoride on Experimental Bone Fracture Healing in Rats.
J. Dent. Res. 46, 675-680 (1967)
- (127) STÖHR, C., SCHOLZ, H., CROISSANT, S., WEINBACH, C.: Die Szintigraphie in der Diagnostik der fistelnden, chronisch-eitrigen Osteomyelitis.
Hefte Unfallheilkd. 117, 272-274 (1974)
- (128) STOPANI: zitiert in THOM, H. (133)

- (129) STRUCK, H., DABEW, D., HERNÁNDEZ-RICHTER, H.J.,
BENFER, J.: Klinisch-chemische Befunde im Se-
rum bei experimenteller Fraktursetzung und ver-
schiedener Behandlung.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 8, 453-457 (1970)
- (130) SUBRAMANIAN, G., MC AFEE, J.G., BELL, E.G.: ^{99m}Tc-
Labeled Polyphosphate as a Skeletal Imaging
Agent.
Radiology 102, 701-704 (1972)
- (131) SUBRAMANIAN, G., MC AFEE, J.G., BLAIR, R.J., KALL-
FELZ, F.A., THOMAS, F.D.: Technetium ^{99m} Methy-
lene Diphosphonate - a Superior Agent for Ske-
letal Imaging. Comparison with other Technetium
Complexes.
J. Nucl. Med. 16, 744 (1975)
- (132) TISDALL, F.F., HARRIS, R.I.: Calcium and Phosphorus
Metabolism in Patients with Fractures.
J. Am. Med. Assoc. 79, 884-887 (1922)
- (133) THOM, H.: Einführung in die Kurzwellen- und Mikro-
wellentherapie.
Urban & Schwarzenberg Verlag, München/Berlin
1963
- (134) URIST, M.R., MC LEAN, F.C.: Calcification in the
Callus in Healing Fractures in Normal Rats.
J. Bone Joint Surg. 23, 1-16 (1941)
- (135) WEINBERG, E.D., WARD, G.E.: Diathermy and Regenera-
tion of Bone.
Arch. Surg. 28, 1121-1129 (1934)
- (136) WELLER, S., RENNÉ, J.: Grundsätzliche Fehler und
Komplikationsmöglichkeiten der Marknagelung.
Chirurg 44, 533-538 (1973)
- (137) WILKINS, W.E., REGEN, E.M.: Course of Phosphatase
Activity in Healing of Fractured Bone.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 32, 1373-1376 (1935)
- (138) WILKINSON, G.W., LEBLONDE, C.P.: The Deposition of
Radiophosphorus in Fractured Bones in Rats.
Surg. Gynecol. Obstet. 97, 143-150 (1953)
- (139) WILLENEGGER, H.R., PERREN, S.M., SCHENK, R.K.: Primäre
und sekundäre Knochenbruchheilung.
Chirurg 42, 241-262 (1971)

- (140) WISE, C.S., CASTLEMAN, B., WATKINS, A.L.: Effect of Diathermy (Short Wave and Microwave) on Bone Growth in the Albino Rat.
J. Bone Joint Surg. 31-A, 487-500 (1949)
- (141) WITTKOWSKY, K.: Untersuchungen über das Verhalten von alkalischer Phosphatase, anorganischem Phosphat und Calcium im Blutserum von männlichen Kaninchen bei Frakturheilungsversuchen.
Med. Dissertation, Hamburg 1976
- (142) WRAY, J.B., LYNCH, C.J.: The Vascular Response to Fracture of the Tibia in the Rat.
J. Bone Joint Surg. 41-A, 1143-1148 (1959)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. Schnizer für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen sowie die tatkräftige Unterstützung bei den Versuchen.

Herrn Prof. Dr. med. H. Drexel danke ich für die freundliche Genehmigung, diese Arbeit an seinem Institut durchzuführen.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Balneologie und Klimatologie, vor allem bei Herrn Dr. med. G. Meyer, Herrn Dipl.-Phys. H. Gall, Herrn Brummer, Herrn Taferner sowie bei Herrn Dr. med. H. Weitz vom Pathologischen Institut der Universität München bedanken, die mir in vielen Fragen behilflich waren.

Weiterhin bin ich der Firma Zimmer, Neu-Ulm, für das leihweise Überlassen der Kurzwellen-Therapiegeräte zu Dank verpflichtet.

L E B E N S L A U F

Name: Barbara Naumann

Geburtstag: 9. April 1959

Geburtsort: Mainburg

Vater: Dr. med. vet. Erich Naumann

Mutter: Barbara Naumann, geb. Ertlmaier

Volksschule: 1965-1969
Kath. Volksschule Mainburg

Gymnasium: 1969-1978
Gabelsberger-Gymnasium Mainburg

Abitur: 29. Juni 1978

Studium: WS 1978/79 - WS 1984/85
Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Ärztliche Vorprüfung: 26. August 1980
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung:
27. August 1981
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung:
20. März 1984
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung:
13. Juni 1985

Approbation: 24. Juni 1985

